Année 1975 N°

167

UNIVERSITE DE PARIS VI

SAINT-ANTOINE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe MARY

né le 11 octobre 1943 à Phnom-Penh (Cambodge)

Presentée et soutenue publiquement le 1975

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES MENACES D'ACCOUCHEMENT PREMATURE PAR TROIS SPASMOLYTIQUES DE LA FIBRE MUSCULAIRE UTERINE

Président : Mr. LEPAGE, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.
8, Rue Dante - PARIS Ve

Année 1975 N°

UNIVERSITE DE PARIS VI

SAINT-ANTOINE

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Philippe MARY

né le 11 octobre 1943 à Phnom-Penh (Cambodge)

Presentée et soutenue publiquement le 1975

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU TRAITEMENT DES MENACES D'ACCOUCHEMENT PREMATURE PAR TROIS SPASMOLYTIQUES DE LA FIBRE MUSCULAIRE UTERINE

Président : Mr. LEPAGE, Professeur

Editions de l'A.G.E.M.P.

8, Rue Dante - PARIS Ve

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes Parents

avec toute ma reconnaissance et toute mon affection.

A ma Femme

avec tout mon amour.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0012

A mon Frère

A mes Amis

qui ont une telle importance pour moi.

A Monsieur le Professeur Agrégé LEPAGE,

Médecin des Hôpitaux

qui nous a fait l'honneur d'en accepter la présidence,

qu'il veuille bien agréer l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PAULEAU,

Médecin-chef du Service de Gynécologie-Obstétrique
de l'Hôpital de Villeneuve Saint-Georges
qui m'a permis de réaliser ce travail dans le
cadre du Service.

A mon Ami Michel LAIGNER,

Médecin-chef adjoint du Service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital de Villeneuve Saint-Georges,

qui m'a permis d'être accueilli dans le Service;

qu'il trouve dans ces quelques lignes l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur PETIT

Médecin-chef de l'Hôpital Central des Prisons de Fresnes

A Monsieur le Docteur TORRE

Médecin-chef du Service de Gynécologie-Obstétrique de l'Hôpital de Neuilly/Seine et Obstétricien des Prisons.

A Monsieur le Professeur Agrégé CATINAT

Au regretté Monsieur le Professeur Agrégé WARGON

A Monsieur le Professeur Agrégé CHIGOT

A Monsieur le Professeur PERRAULT

A Monsieur le Professeur Agrégé GOSSET

A Monsieur le Professeur HUGELIN

En remerciement de l'excellent enseignement qu'ils m'ont prodigué au cours de mes études.

I - INTRODUCTION

La prévention de l'accouchement prématuré spontané s'inscrit dans la politique générale de la fécondité volontairement dirigée. Si en effet des moyens et des méthodes sont actuellement mis en oeuvre pour permettre au couple de choisir et de fixer le moment optimal de la conception et donc de la naissance de l'enfant dans un plan familial concerté, il est bien évident que l'interruption spontanée et prématurée de la grossesse détruit toutes les prévisions, et se grève de lourds inconvénients, médicaux, physiques, psychologiques, sociaux, économiques.

La naissance d'un enfant prématuré pose en effet le plus souvent de gros problèmes : des soins particuliers sont nécessaires plus ou moins longtemps, astreignants, préoccupants, onéreux. Et les statistiques sont là pour montrer que parfois tout le développement physique et mental de l'enfant peut être compromis.

On comprend alors que parallèlement aux mesures de contraception et de fécondité dirigée s'ajoutent des efforts pour que la grossesse aboutisse à la naissance d'un enfant à terme, bénéficiant du maximum de chances d'être normal et bien portant. L'accouchement prématuré rejoint ainsi la prématurité.

Certes, les accouchements avant terme, qui ne sont qu'une forme particulière, tardive, de l'avortement, mais avec tout de même la possibilité de survie de l'enfant, ont suscité depuis bien longtemps déjà, des recherches et des efforts thérapeutiques, des décennies avant l'avènement de notre moderne contraception; mais par un paradoxe qui n'est qu'apparent, celle-ci a intensifié ces dernières années le problème de l'accouchement prématuré, à en juger par les multiples travaux qui lui ont été consacrés. C'est pourquoi nous avons pensé, sur le conseil de nos Maîtres, qu'un exposé de l'ensemble des problèmes soulevés et de leurs actuelles solutions venait bien à son heure, et cela d'autant plus que de substantielles acquisitions ont été réalisées dernièrement dans le double domaine de la physiopathologie de ces accidents, et de leur prévention ou de leur traitement.

Mais avant d'entrer dans le vif du sujet, une définition de l'accouchement prématuré nous semble nécessaire, encore qu'elle varie grandement d'un auteur et d'une époque à l'autre. Elle doit en effet tenir compte des divers facteurs, et avant tout du terme de la naissance et du poids de l'enfant.
Nous dirons avec PAPIERNIK et Monsieur le Professeur VARANGOT que :

"est dit prématuré tout accouchement aboutissant à la naissance d'un enfant entre 1.000 et 2.500 grammes, entre 28 et 38 semaines après la date des dernières règles".

Nous avons établi et suivi le plan de travail que voici :

- tout d'abord une étude étiologique nous permettra de rappeler quelques statistiques montrant la fréquence de ces accouchements prématurés, les rôles respectifs des facteurs foetaux, maternels, ceux relevant de l'environnement, avec une fraction dite idiopathique, c'est-à-dire non explicable;

- ensuite, nous envisagerons le pronostic, ou mieux dit la prévision de ces accidents; puisque les circonstances favorisantes sont connues, il est possible de dresser un coefficient du risque d'accouchement prématuré;

- nous verrons alors par quels moyens il est possible de réduire le nombre des accouchements prématurés, moyens groupés autour d'une surveillance accrue de la femme enceinte;

- restera alors à voir comment la menace précisée d'un accouchement prématuré peut être combattue, par des moyens pharmacologiques surtout, dominés actuellement par les bêta-mimétiques. Nous en verrons la technique d'applications, et les résultats.

x
x x

En ne remontant qu'à deux décennies en arrière, nous citerons quelques noms, quelques dates, qui jalonnent la période récente de lutte contre l'accouchement prématuré. On doit à M. MAYER en 1953 une mise au point sur sa prophylaxie. Quatre ans plus tard, PIGEAUD, BURTHIAULT et BETHOUX pouvaient donner des résultats concrets obtenus à une consultation hospitalière spécialisée dans la prophylaxie des avortements et des accouchements prématurés à répétition. Puis viennent les

traitements pharmacologiques. MULLER et collaborateurs en 1965 disent avoir eu des succès par le Diazepam dans les menaces d'accouchement prématuré; HAWKINSON et SCHULMAN l'année suivante insistent sur les effets favorisants des cervicites et vaginites gravidiques dans la naissance prématurée de l'enfant. RENAUD et collaborateurs peuvent en 1967 donner un bilan de l'efficacité de l'Isoxsuprine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré, dont GILLOT la même année précise l'étiologie et la prophylaxie. FELMAN donne lui aussi ses résultats thérapeutiques avec le Duvadilan (isoxsuprine) utilisé par RASCLE en perfusion veineuse. BRUNIQUEL contribue en 1968 à une meilleure connaissance de la pharmacodynamie du travail prématuré, ce qui en même temps oriente les moyens de le freiner.

PAPIERNIK en 1969 propose une formule de calcul du coefficient du risque d'accouchement prématuré C.R.A.P.

En 1970, LEPAGE, SUREAU et GUILLAUME préviennent l'accouchement prématuré par l'administration d'acétate de chlormadinone.

FARJIER, la même année, expérimente l'association progestérone-tocophérol. BODEN et H. Von der GRABBEN proposent un nouveau bêta-adrénergique. BAUMGARTEN lors d'un Symposium tenu en Uruguay en 1970, étudie les effets des substances inhibitrices des contractions utérines, tant au niveau de la mère que du foetus et du nouveau-né.

SERMENT et collaborateurs donnent en 1971 le résultat de leur expérience clinique avec le chlorhydrate d'isoxsuprine. MEZIOU consacre sa thèse, soutenue à Nancy en 1971, à l'étiologie et à la prévention de l'accouchement prématuré. R. MERGER donne son opinion sur les substances bêta-mimétiques dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré; GREFF constate l'inefficacité de l'éthanol prôné par certains; DROBINSKI-FIHMAN dans sa thèse (Paris 1971) rapporte son expérience de l'isoxsuprine dans 100 cas de menaces d'accouchement prématuré. CHEYNIER apporte une importante contribution à la question par des publications en 1971-1973. RENAUD et IRRMANN obtiennent de bons résultats avec la ritodrine (isoxsuprine anglaise).

Citons encore les travaux américains de BIENIARZ, les travaux allemands de UNBEHAUN, SALING, SCHUH, JUNG, Von KOEPCKE. La contribution française de ces dernières années est importante avec P. VELLAY, GALLIER, ERNY et SERMENT, DELECOUR, DUBOIS, OPPENHEIM : une certaine unanimité s'en dégage, permettant une synthèse fructueuse.

II - ETUDE ETIOLOGIQUE

Fréquence :

La fréquence des accouchements spontanément prématurés est calculée sur le nombre des prématurés. Les statistiques qui l'expriment pour être vastes demandent un certain temps, et nous ne disposons que de chiffres datant de quelques années. Il est probable qu'ils sont, soit stables, soit en recul du fait d'une constante amélioration de la surveillance des femmes enceintes. Il en est de même de la mortalité des prématurés, notion qui pour être en dehors du problème étudié ici, ne saurait être négligée, puisqu'elle donne à la prévention des accouchements prématurés un surcroît d'intérêt. 77 % des morts néonatales avant le dixième jour concernent en effet des prématurés, et LACOMME pouvait dire naguère que les maternités réduiraient leurs pertes de moitié si une prophylaxie efficace pouvait être instituée. Sur 800.000 naissances, on comptait récemment en France environ 60.000 prématurés, c'est-à-dire plus de 60.000 accouchements précoces, puisque ceux-ci peuvent également aboutir à une mortinatalité. GILLOT pense qu'en remédiant aux causes de la prématurité, on devrait pouvoir sauver 45.000 nouveau-nés par an dans notre pays.

Des statistiques ont été établies ces trois dernières décennies sur la fréquence de la prématurité dans diverses régions du monde, en prenant comme critère non pas la naissance avant la fin de la 37e semaine de grossesse, mais le poids de naissance au-dessous de 2.500 grammes.

Dans les pays économiquement forts, la prématurité se situe entre 5 et 12 % des naissances, avec une moyenne de l'ordre de 6 %; taux stable au cours de plusieurs décennies. BUTLER en Grande Bretagne trouve le chiffre de 7 % en 1943 et en 1963 POTTER aux Etats-Unis avance le taux constant de 6,5 %. De WATTEVILLE en Suisse, de 6,9 %. En France, le taux était de 7,19 % à la Clinique Baudelocque en 1949-1950, mais en 1963 à la Clinique Foch il n'est selon MERGER que de 4,7 % : ce qui prouve bien que les femmes régulièrement suivies et

suivant les conseils donnés depuis le début de leur grossesse sont moins exposées à des accouchements prématurés.

Dans les pays moins favorisés, le taux de prématurité s'élève à 10, à 15 %, mais avec des progrès certains ces dernières années : à la Maternité Charles Nicolle, de Tunis, VALENSI calcule que 11,3 % de naissances prématurées s'étaient produites en 1951, pour n'être plus qu'à 9,15 % en 1961. Une meilleure connaissance des facteurs responsables, une surveillance et des soins accrus dont bénéficient les femmes enceintes, rendent compte de ces progrès; toutefois il reste un noyau irréductible de 6 %, sans qu'on puisse lui attribuer une cause constante.
Cependant, pour l'ensemble des cas observés, il a été possible de mieux préciser les responsabilités respectives des divers facteurs, maternels, foetaux, écologiques.

x
x x

Facteurs foetaux :

Les enquêtes font état d'une légère prédominance de filles : 52 % pour 48 % de garçons; mais comme les calculs utilisent le critère pondéral, cette différence se retrouve même pour les grossesses à terme, où les filles pèsent une centaine de grammes de moins que les garçons.

La fréquence des grossesses multiples, gémellaires le plus souvent est plus élevée que dans l'ensemble des accouchements. La grossesse multiple provoque une surdistension utérine, entraînant une dilatation du col, ces influences mécaniques risquant de déclencher précocement le travail. Les statistiques reconnaissent que 20 à 30 % des accouchements prématurés proviennent de grossesses multiples.

L'accouchement prématuré est favorisé par diverses malformations foetales,et plus particulièrement par l'hydramnios retrouvé dans 3 % des cas. Le placenta praevia est une cause classique d'accouchement prématuré.

Faisant le lien entre facteurs foetaux et facteurs maternels, nous envisagerons les :

Maladies foeto-maternelles, qui concernent les infections foetales transmises in utero par la mère atteinte : on assiste alors soit à une insuffisance du poids de naissance, soit à un accouchement prématuré.

La syphilis congénitale n'a plus guère qu'un intérêt historique, encore que le relèvement actuel de l'endémie syphilitique puisse la remettre en lumière. La listériose, elle, est en augmentation de fréquence : ALISON ne l'observait en 1952 que dans un cas d'accouchement précoce, mais dans 6 cas en 1963. Parmi les autres infections virales, génératrices d'embryopathies, telle la rubéole congénitale, il faut tenir compte de celles qui risquent d'abréger la grossesse : maladie des inclusions cytomégaliques, poliomyélite, hépatite virale, grippe, rougeole, tuberculose congénitale à partir d'une endométrite bacillaire torpide et souvent méconnue. Il existe certes, des cas où le germe, le virus peuvent être isolés et identifiés chez le nouveau-né, mais ils agissent surtout au niveau de l'endomètre et du placenta, en gênant l'apport nutritionnel materno-foetal. L'étude anatomopathologique du placenta a permis d'intéressantes conclusions : 40 cm^2 d'augmentation de surface placentaire intacte correspondent à un gain pondéral foetal; à terme le placenta représente une surface de 135.000 cm^2, qui divisés par 40 donnent un poids de 3.300 g, chiffre normal pour une naissance à terme. MARTIN constate que dans près de 50 % des accouchements prématurés, le placenta présente des lésions : inflammatoires dans 25 % des cas, oedémateuses dans 15 % des cas, scléreuses dans 10 % des cas.

Très exemplaire d'une atteinte foetale d'origine maternelle, l'incompatibilité sanguine foeto-placentaire est une cause reconnue d'accouchement prématuré spontané (mais parfois provoqué pour des raisons thérapeutiques); dans les formes graves on voit apparaître un anasarque foeto-placentaire, et l'on connaît les risques d'anémie hémolytique, d'ictère nucléaire que l'on tente de prévenir par un déclenchement prématuré artificiel cette fois du travail.

x
x x

Facteurs maternels :

L'accouchement prématuré est considéré aux Etats-Unis comme plus fréquent chez les femmes Noires, mais cette prédominance relève davantage de facteurs économiques que de facteurs raciaux. Souvent aussi l'âge maternel est précoce.

Le groupe sanguin n'a aucune influence (DUCAS). La petite taille prédisposerait aux accouchements précoces, mais ce facteur relève surtout de conditions nutritionnelles, et donc sociales. L'âge de la femme joue un rôle aussi bien chez les primipares que les multipares, le maximum de fréquence des accouchements prématurés se situant entre 18 et 24 ans et surtout avant 20 ans et aussi au-delà de 35 ans. Les tranches d'âges les plus rarement atteintes se situent entre 26 et 35 ans. Les primipares de moins de 20 ans risquent de se trouver dans des conditions socio-économiques défavorables.

C'est la première grossesse qui risque de se terminer précocement dans 8 % des cas, alors que la moyenne est de 6 %.

Les grossesses rapprochées, ou au contraire espacées de plus de cinq ou six ans, donnent plus fréquemment des accouchements prématurés. Il faut tenir compte d'un syndrome particulier dit des accouchements prématurés à répétition. Certaines femmes, isolément, ou appartenant à une même famille, présentent cette tendance, retrouvée dans 10 à 12 % des cas. On peut suspecter des troubles hormonaux réapparus à chaque grossesse, hypersécrétion oestrogénique du placenta, insuffisance de pitocinase. Une étude systématique des frottis avec taux élevé d'éosinophiles permettrait d'établir le pronostic.

Les facteurs obstétricaux relèvent d'abord de causes locales : béance isthmiques, malformations utérines; placenta praevia, hydramnios, rupture prématurée des membranes, en sont les causes gynéco-obstétricales. Le foetus est sain, et le dépistage, la correction chirurgicale de la lésion, sont les éléments fondamentaux de la prévention.

La toxémie maternelle avec ou sans éclampsie est considérée avec la gémellité comme la cause principale de l'accouchement prématuré, encore que sa fréquence soit diversement appréciée, puisqu'elle repose sur des critères différents selon les auteurs : 5 % pour ALISON et ROSDIER, 16 % pour M. CROSS. La toxicose gravidique provoque des lésions placentaires : altérations vasculaires, infarctus, décollements partiels, responsables de l'accouchement prématuré.

Les maladies chroniques maternelles agissent en infectant le foetus, en perturbant les propriétés nutritionnelles du placenta. Les endométrites, l'infection ascendante directe, peuvent provoquer des "membranites infectieuses" et la rupture prématurée des membranes.

Il est rare, encore que possible, de pouvoir incriminer une atteinte chronique de certains organes :

l'insuffisance cardiaque, pouvant entraîner l'accouchement prématuré surtout entre la 28e et la 35e semaine;

une atteinte pulmonaire, bacillaire, rarement en cause;

l'infection urinaire souvent retrouvée, les pyélonéphrites peuvent entraîner l'accouchement prématuré par le foyer infectieux chronique qu'elles entretiennent; les bactériuries asymptomatiques par contre ne paraissent pas les responsables;

le diabète maternel est un grand responsable de l'accouchement prématuré surtout s'il s'agit de diabète grave, mal traité, mal équilibré, compliqué de manifestations rénales.

les intoxications chroniques de la mère comportent le tabagisme accusé par des statistiques anglaises et suisses; l'éthylisme, souvent indissociable de la misère. Mais on sait que l'alcool ingéré par la femme enceinte franchit la barrière placentaire et atteint le foetus dès le début de la grossesse.

Le traumatisme serait en cause dans 0,5 à 6 % des cas; sa responsabilité n'est nullement prouvée : manoeuvres abortives, rapports sexuels pendant le troisième trimestre de la grossesse, pratique des sports. La tendance actuelle est de minimiser ces facteurs.

x
x x

Parmi les facteurs d'environnement, le climat ne correspond en réalité qu'à des facteurs nutritionnels ou économiques; il en est de même des saisons, de l'altitude, encore qu'au-dessus de 2.000 mètres, le risque de déclenchement prématuré du travail est si réel qu'il a donné lieu à une réglementation des compagnies aériennes qui refusent les grossesses au-delà de la 30e semaine.
Les classes sociales défavorisées comportent nettement plus d'accouchements prématurés que les classes aisées; se conjuguent des conditions de vie, d'hygiène, d'alimentation, de travail. Ce serait davantage le milieu auquel la femme a appartenu à sa naissance (classe sociale de son père) que le milieu auquel elle appartient

pendant sa grossesse (classe sociale de son mari) qui serait en cause.

Le travail, le surmenage, la fatigue au cours de la grossesse ont été étudiés en tant que facteurs favorisants; ce serait surtout les mères de famille nombreuse (mais nous retrouvons ici la multiparité), les employées de maison, qui sont surmenées, par la station debout prolongée en particulier, et menacées d'accouchement prématuré.

Le facteur psychique ne saurait être négligé, les accouchements prématurés sont plus nombreux parmi les naissances illégitimes. Mais on se trouve devant une association d'influences nocives, jeunesse souvent, primiparité, stress psychiques, travail, mauvaise alimentation. Les naissances illégitimes dans les classes sociales favorisées vont à terme dans les proportions moyennes.

Il nous faut reconnaître que la moitié des accouchements prématurés spontanés ne trouve aucune des explications précédentes. On parle alors de cas idiopathiques, de causes inconnues, circonstances trouvées dans 53 % des cas par ALISON en 1952, 47 % en 1963, par ROSSONI dans 59,8 %, VERGA dans 29,2 %, VALENSI à Tunis dans 66 %, MERGER dans 35 %; DUNHAM réunissant des statistiques américaines arrive à des taux entre 31 et 65 % des cas d'accouchement prématuré spontané sans causes connues.

III - PRONOSTIC

La mise en oeuvre des moyens de prévention de l'accouchement prématuré - et a fortiori son traitement en cas de menace affirmée - gagnera en efficacité si l'on peut prévoir que telle grossesse présente les caractéristiques propres à favoriser l'interruption précoce spontanée.

On a multiplié les recherches dans ce sens, en tenant compte du poids de naissance, de la mortalité foetale, de l'âge de la grossesse, et l'on est arrivé à établir un coefficient du risque d'accouchement prématuré spontané.

Nous avons vu à propos de l'étude étiologique des accouchements prématurés que de multiples facteurs favorisants paraissaient en cause. Certains semblent indiscutables, d'autres moins évidents. C'est pourquoi E. PAPIERNIK, à la Maternité de Port-Royal (Pr. VARANGOT) a étudié les diverses notions acquises par l'interrogatoire et l'examen et mis au point une technique d'enregistrement et de prise en considération des éléments obtenus afin de mesurer le coefficient de risque d'accouchement prématuré. Technique simple selon l'auteur, qui consiste à noter d'une certaine façon les antécédents et les signes d'examens : on aboutit à un chiffre forfaitaire du risque.

Les renseignements sont portés sur une formule :

La fiche d'examen utilisée comporte quatre colonnes verticales et cinq lignes horizontales notées de 1 à 5 points. Le total des points correspondants aux signes observés donne le chiffre du coefficient du risque. Confiés à des statisticiens les chiffres obtenus lors des calculs de corrélation s'avèrent donner une assez bonne prévisibilité de la menace d'accouchement prématuré sans pouvoir toutefois prévoir les dysmatures. Ces travaux statistiques ont montré que ce n'est ni un signe, ni un seul élément augmentant le risque, qui importent, mais au contraire l'effet cumulatif des facteurs du risque.

La représentation graphique donne une image des signes anormaux rencontrés; pour chaque risque la fréquence 1 est celle observée chez les mères d'enfants normaux, ce sont des témoins choisis par hasard. Les graphiques représentent les facteurs multiplicateurs montrant la différence de fréquence des signes observés selon les groupes de poids et de terme.

La première figure correspond aux prématurés de plus de 2.500 g mais de moins de 38 semaines de gestation. Les mères se distinguent par :

un bas niveau social-économique
un travail fatiguant
une faible prise de poids
une consultation tardive
aucune consultation
grossesse gémellaire
col perméable à 7 mois.

Le groupe des prématurés de moins de 2.500 g et de moins de 38 semaines de gestation correspond à des mères présentant, outre les signes précédents :

de longs trajets quotidiens
une très grande fréquence des avortements tardifs
moins de 5 kg de prise de poids
aucune consultation
tête basse
col court.

Le groupe des petits prématurés de moins de 2.000 grammes et de moins de 36 semaines de gestation se distingue par des mères présentant :

un bas niveau socio-économique
une malformation utérine
un avortement tardif
un accouchement prématuré dans les antécédents
des métrorragies
moins de 5 kg de prise de poids
une chute de poids le mois précédent
une consultation tardive
aucune consultation

placenta praevia
col perméable
tête basse

La même représentation graphique a été appliquée à des mères de dysmatures; certains signes sont communs avec les mères à accouchement prématuré :

longs trajets quotidiens
curetage
métrorragie
utérus contractile
placenta praevia
aucune consultation
grossesse gémellaire.

Mais en outre, il existe une grande prédominance d'anomalies constitutionnelles :

âge avancé
petite taille
faible poids normal pour la taille
faible prise de poids, moins de 5 kg
signes de toxémie gravidique, albuminurie, hypertension artérielles.

facteurs différents de ceux de l'accouchement prématuré.

L'étude graphique à multiples facteurs confirme la multiplicité des causes agissant conjointement pour provoquer l'accouchement prématuré, déclenché par l'association de ces facteurs. En les prenant tous en considération, on arrive à prévoir le risque avec une assez bonne approximation, et à mettre un traitement en oeuvre non pas de la menace d'accouchement effective mais de l'état qui risque de la favoriser.

Sans utiliser le système du coefficient en formule, CHEYNIER a cherché à faire une étude étiologique en analysant l'incidence de la prématurité en fonction de différents facteurs socio-économiques; c'est une enquête de type prospectif puisque les différents éléments ont été notés sur les dossiers lors de l'inscription des femmes, le critère utilisé étant "durée de gestation inférieure à huit

mois", à l'exclusion de toute considération pondérale (le but poursuivi étant précisément d'atteindre le cap de huit mois, les enfants morts in utero étant exclus de cette enquête).

Les primipares et secundipares représentent 4,13 %
les multipares 6,27 %
plus de 35 ans 7,35 %
moins de 35 ans 4,73 %
mères mariées 4,83 %
mères célibataires 6,59 %
bien logées 4,25 %
mal logées 5,84 %
travail à l'extérieur 4,83 %
femmes au foyer 5,17 %

Ces données diffèrent sensiblement de celles d'autres auteurs. Si l'on utilise le critère de durée au lieu du critère de poids, on réunit une population très différente. Les éléments socio-économiques sont beaucoup plus facteurs étiologiques d'hypotrophie foetale que d'accouchement prématuré.

Ces données doivent trouver leur application pratique, en distinguant les femmes enceintes à haut risque d'accouchement prématuré et en les soumettant aux mesures prophylactiques appropriées; mais celles-ci doivent être étendues à l'ensemble des femmes enceintes.

IV - PREVENTION DE L'ACCOUCHEMENT PREMATURE

L'établissement du risque d'accouchement prématuré avant que celui-ci ne se déclenche doit pouvoir permettre de mettre en oeuvre une véritable prophylaxie chez toutes les femmes enceintes jugées menacées de cet accident. Les mesures utilisées sont différentes de celles qui sont appliquées lors de la menace d'accouchement prématuré spontané, c'est-à-dire lors des premiers signes de travail.

Dans un premier temps, il faut souhaiter que toutes les femmes enceintes puissent être suffisamment examinées et suivies pour que la notion de haut risque soit très précocement établie, dès le début de la grossesse. Arrêts de travail, hospitalisations préventives, doivent pouvoir être réalisés sans difficulté majeure pour la femme. C'est également dans ce sens que R. MERGER, à Baudelocque, à Port-Royal actuellement, cherche à agir. En s'appuyant sur des statistiques médicales et socio-économiques, on s'efforce d'évaluer pour chaque femme enceinte, dès le début de sa grossesse, le risque d'accouchement prématuré afin de prendre les mesures prophylactiques appropriées, différentes de celles qui, devant la menace précise, ont recours à une thérapeutique médicamenteuse capable d'agir directement sur la contractilité du muscle utérin : ce que nous envisagerons dans le chapitre qui termine notre travail.

La prophylaxie nécessite une surveillance attentive tout au long de la grossesse, de l'état du col, de sa résistance mécanique, mais également de son irritation inflammatoire : ce qui implique la fréquentation régulière des consultations prénatales dès les premiers mois. Les consultations réglementaires imposées par la sécurité sociale sont insuffisantes et beaucoup trop tardives. Des examens répétés doivent pouvoir dépister la moindre anomalie, une fatigue, une infection urinaire, une modification du col. L'interrogatoire permet de retenir la notion d'un effort violent récent, un déménagement, un grand voyage. Les femmes qui paraissent menacées du risque d'accouchement prématuré doivent cesser leur travail avant le terme légal, se reposer au lit, voire être hospitalisées. Il s'agit de gagner

des jours, de passer le cap des 2.000 grammes et des 38 semaines, normes de poids et de terme de réduction du risque de morbidité et de mortalité.

CHEYNIER et BOUTIN préconisent la préparation psychoprophylactique dans la prévention de l'accouchement prématuré. Les préparations débutent dès le quatrième mois de la grossesse. Actuellement, plus de 55 % sont inscrites avant la fin du troisième mois et subissent leur premier examen prénatal réglementaire. Plus de 75 % ont déjà eu au moins une consultation avant le deuxième examen systématique du sixième mois : d'où une surveillance cohérente tout au long de la grossesse, exercée par l'équipe qui aura la responsabilité de l'accouchement. De telles femmes comprennent mieux les facteurs qui leur sont nocifs; leucorrhées, infections cervico-vaginales, qui sont traitées rapidement, fatigues, déplacements, voyages, qu'elles évitent si possible, et signalent toujours.

Dans un autre ordre d'idées, la prophylaxie proprement dite peut avoir à faire appel parfois au cerclage précoce dont les indications sont aujourd'hui bien codifiées.

V - TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE

Les efforts destinés à éviter la survenue d'accouchements prématurés se font donc dans deux sens :

tout d'abord, nous venons de le voir, dans le sens de la prévention;

ensuite, nous allons le voir, dans le sens obstétrical : lorsqu'apparaît une menace d'accouchement prématuré, il faut mettre en oeuvre une thérapeutique médicamenteuse capable d'agir directement sur le muscle utérin et d'en enrayer la contractilité excessive.

Ces dernières années, on a surtout étudié, en expérimentation sur l'animal et en clinique humaine, la benzodiazépine, l'alcool éthylique et les adrénolytiques. Mais pour les premiers, une efficacité irrégulière et surtout les effets secondaires importants, pour la mère et pour le foetus, expliquent que ce ne sont plus que les substances bêta-mimétiques qui sont les plus systématiquement utilisées : Isoxsuprine, dont les inconvénients non négligeables se sont affirmés depuis que le produit est largement employé, Ritodrine, par beaucoup d'auteurs préférée à l'Isoxsuprine; en Allemagne, on a tout dernièrement comparé le Partusisten et le Dilatol, qui réalise "la tokolyse utérine". Pour notre part, nous donnons actuellement la préférence au Salbutamol, qui nous paraît avoir le moins d'effets secondaires parmi tous les bêta-mimétiques utilisés en cas de menace d'accouchement prématuré.

Isoxsuprine - Cette substance bêta-mimétique est mise à la disposition des obstétriciens depuis 1961. Elle appartient au groupe des amines sympathomimétiques, et les indications de ces dernières dérivent d'une meilleure connaissance de l'anatomophysiologie utérine. L'utérus, on le sait, est innervé par le système neurovégétatif. Les modifications du système nerveux adrénergique ont une action sur lui.

Malheureusement, l'action prédominant sur le système cardiovasculaire ne permet pas de mettre à profit l'effet secondaire sur l'utérus, encore moins de l'utiliser de façon élective. Mais depuis les travaux de AHLQUIST, publiés en 1948, on admet la dualité des récepteurs adrénergiques; et bien que la nature de ces récepteurs ne soient pas totalement élucidée, on est arrivé à mieux comprendre les diverses actions des composés adrénergiques.

C'est ainsi que l'on a pu établir que l'excitation des récepteurs alpha entraîne une vasoconstriction périphérique, et des actions secondaires moins marquées, parmi lesquelles la contraction du muscle utérin.

Quant à l'excitation des bêta-récepteurs, elle provoque une accélération du rythme du coeur, une dilatation des vaisseaux et accessoirement un relâchement du muscle utérin, avec inhibition du tonus et des contractions. C'est alors que la découverte de substances bêta-mimétiques à action pharmacologique relativement spécifique a incité de les employer afin d'obtenir en prépondérance, un effet de relaxation du muscle utérin. Le premier bêta-mimétique, l'isoxsuprine, appartient au groupe des bêta-phénoxyéthylamines et est employée depuis plus de douze années dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré. Et bien que son utilisation soit rendue difficile par son action cardio-vasculaire à prédominance hypotensive, bien des praticiens continuent à y avoir recours. C'est pourquoi nous l'étudierons ici.

SERMENT, SUDAN, MAGNIN et BOURGADE, de Marseille, avaient constaté que les divers traitements médicaux essayés jusqu'alors étaient d'efficacité douteuse, avec des résultats décevants. C'est ce qui les a incités à accueillir avec grand intérêt le chlorhydrate d'isoxsuprine, commercialisé sous le nom de Duvadilan.

Un rappel pharmacologique nous semble nécessaire.

C'est à CALDEYRO-BARCIA que l'on doit la connaissance de l'effet de relaxation de l'adrénaline sur le muscle utérin. Mais en même temps, l'expérimentation montra que cette propriété était rendue inutilisable en clinique du fait des effets secondaires de cette drogue au niveau de l'appareil cardio-vasculaire.

En 1956, MOED et VAN DIJCK réalisaient la synthèse d'une nouvelle phényl-éthyl-amine, l'isoxsuprine. Elle permit de commercialiser le produit qui s'avérait doué de l'action utéro-relaxante du groupe auquel elle appartient, mais sans qu'ap-

paraissent les effets secondaires de l'adrénaline et de ses dérivés, effets si gênants qu'ils en excluent les applications cliniques.

L'isoxsuprine est une molécule complexe dotée d'une triple action bien étudiée et établie par STANDER, THOMAS SPAIN et BRUCKE : il s'agit d'un bêta-sympathicomimétique spécifique agissant directement sur les bêta-récepteurs des fibres musculaires lisses. Mais c'est également un alpha-sympathicolytique qui bloque les substances agissant sur les alpha-récepteurs. Ce second effet est, lui, indirect, et se manifeste par un relâchement musculaire. L'intérêt réside donc dans l'action directe mais spécifique que le produit exerce sur la fibre musculaire utérine : action qui semble elle-même liée à des propriétés pharmacologiques de type papavérinique.

On peut donc établir comme suit les actions de l'isoxsuprine :

- sur l'utérus, elle exerce un effet de relâchement plus important sur lui que sur les vaisseaux. Comparés à l'action de la papavérine, cette propriété relaxante lui est de 8 à 40 fois supérieure;

- sur le système vasculaire, elle induit une vasodilatation périphérique, qui en justifie les indications dans le traitement des artérites et de l'insuffisance de la circulation cérébrale.

L'effet vasculaire s'exerce également sur le placenta, dont la circulation utéro-placentaire est ainsi améliorée.

- sur le coeur, l'isoxsuprine agit par une accélération du rythme;

- sur le rein enfin, le produit augmente l'irrigation.

Etant donné son mode d'action, l'isoxsuprine n'interdit nullement l'administration simultanée d'ocytociques, dans le cas où l'indication de ceux-ci deviendraient brusquement nécessaire.

L'isoxsuprine a été employée dans le traitement des artérites diabétiques; il a ainsi été établi qu'elle n'intervient pas dans le métabolisme glucidique et c'est là un point intéressant : la viabilité du foetus ne risque donc pas d'être compromise par des à-coups glycémiques.

Les premiers essais cliniques d'emploi de l'isoxsuprine dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré sont dus aux auteurs anglo-saxons BRUCKE, LISH et DUNGAN, KAINDL, BISHOP surtout, pour qui les résultats se sont avérés très encourageants. En France, EZES et BOURDON à Alger, RENAUD à Strasbourg, RUFFIEUX à Genève, l'Ecole Lyonnaise, ont poursuivi ces essais cliniques avec des conclusions très positives. SERMENT et collaborateurs,de Marseille, ont récemment publié une étude concernant trente quatre cas de menaces d'accouchement prématuré avec vingt succès francs. Nous allons en voir le détail. Mais indiquons qu'en 1972, CHEYNIER et BOUTIN considèrent de leur côté que l'apparition dans la pharmacopée des sympathomimétiques bêta-stimulants, dont le chef de file est le Duvadilan, ou Isoxsuprine, représente un pas beaucoup plus important que le traitement parcercIage du col des béances cervico-isthmiques, d'efficacité pourtant indéniable, mais dont les indications demeurent limitées. L'efficacité du Duvadilan sur les contractions utérines est apparue très supérieure à tout ce que l'on avait pu utiliser jusqu'alors.

Cependant la large diffusion des perfusions d'isoxsuprine n'a pas fait sensiblement baisser l'incidence des enfants de faible poids de naissance en prenant celui-ci pour critère de prématurité, donc d'accouchement précoce (LEROY et LEFORT). CHEYNIER et BOUTIN constatent qu'avant l'isoxsuprine 31,1 pour 1.000 des naissances avaient un poids inférieur à 2.500 g; à partir de 1968 et l'emploi d'isoxsuprine, ce taux a été de 37,2 pour 1.000. Toutefois, si le critère prend le poids de 2.000 g, la différence s'avère plus nette avec 21,4 pour 1.000 de naissances avant l'emploi d'isoxsuprine, et 12,7 pour 1.000 après avènement de ce traitement de l'accouchement prématuré arrivé au stade de la menace. Une étude plus précise a montré à CHEYNIER et BOUTIN que l'isoxsuprine se révélait d'autant moins active que la grossesse était plus avancée, pour devenir pratiquement inefficace passé le cap de huit mois : on peut donc espérer mener à des termes plus avancés des grossesses qui sans ce traitement auraient connu une fin prématurée. On obtient donc non pas des accouchement à terme, mais une prolongation intéressante des grossesses menacées, ce qui peut être considéré comme un succès thérapeutique. Par ailleurs, les perfusions d'isoxsuprine permettent de retarder la réalisation d'un cerclage jugé nécessaire, et atténuer le risque d'une contractilité post-opératoire. Naturellement la pratique des perfusions d'isoxsuprine ne saurait être confiée à un personnel hospitalier non entraîné, car sous le contrôle médical, la posologie, le débit de la perfusion, doivent être strictement adaptés à la réponse obtenue sur la contractilité utérine. L'efficacité du traitement paraît

très réduite en cas de rupture prématurée des membranes, ou de dilatation franchement amorcée.

CHEYNIER émet donc un jugement nuancé sur l'efficacité de l'Isoxsuprine, alors que SERMENT et ses collaborateurs sont beaucoup plus affirmatifs. Rappelons donc l'essentiel de leur expérience clinique :

au moment de la menace d'accouchement prématuré, les 34 femmes avaient atteint ou dépassé le terme de six mois. Les membranes étaient intactes, et la dilatation du col ne dépassait jamais quatre centimètres. Le critère retenu pour établir le diagnostic de menace a été la présence de douleurs dues à des contractions utérines indiscutables, rythmées, s'intensifiant et s'accélérant progressivement.

La répartition de ces trente quatre cas a été :

pour l'âge de la grossesse :

dans 12 cas six mois
dans 10 cas au cours du septième mois
dans 12 cas au cours du huitième mois.

Il s'agissait de onze primipares et de vingt trois multipares.
L'étiologie suspectée de la menace d'accouchement prématuré a été :
parmi les causes locales :

dans huit cas, des béances cliniques ou radiologiques de l'isthme;
dans dix cas, des antécédents d'accouchements prématurés ou d'avortements spontanés;
dans deux cas, une endométrite déciduale;
dans deux cas, un hydramnios ou un excès de liquide amniotique;
dans un cas, une insuffisance hormonale;
dans un cas, une rupture utérine;

parmi les causes générales, on trouve :

dans deux cas, un diabète ou pré-diabète;
dans trois cas une néphropathie gravidique.

Technique d'administration :

Dès le diagnostic de menace d'accouchement prématuré, la femme est mise au repos; on met immédiatement en place une perfusion d'isoxsuprine (10 amp.) dans du sérum glucosé isotonique (500 cc), après toutefois bilan obstétrical et général complet, y compris une prise du pouls et de la tension artérielle brachiale en décubitus dorsal.

On place si possible la malade en décubitus latéral, et on installe la perfusion à un débit d'abord réglé entre quinze et vingt gouttes par minute; puis, s'il ne se produit pas de malaise, si la tension et le pouls ne présentent pas de modification, on accélère le rythme du débit à quarante et même à soixante gouttes par minute. Ce n'est qu'après la disparition complète des contractions utérines que l'on envisage l'arrêt de la perfusion : en moyenne au bout d'une heure. Arrêt qui est suivi d'un relais de la même thérapeutique, sous la forme de dix milligrammes d'isoxsuprine en intra-musculaire, répétée toutes les quatre heures au cours de la journée, puis espacée toutes les six heures.

Les quantités d'isoxsuprine administrées par perfusion avaient été au début de l'expérience clinique de SERMENT et collaborateurs de vingt milligrammes dans 250 ml de sérum glucosé isotonique. Par la suite, cette posologie a été élevée à cinquante, puis soixante milligrammes dans 500 ml de sérum. Au moment de la publication de leurs résultats, SERMENT et collaborateurs (en 1971) utilisaient une posologie encore plus forte, à savoir 120 milligrammes en deux ballons de 500 ml et 180 milligrammes dans 1500 ml. L'expérience leur a en effet donné la certitude qu'il était nécessaire d'administrer le plus rapidement possible la plus grande quantité possible du produit. Mais ces injections intra-veineuses massives exigent une surveillance étroite, car des accidents d'hypotension sont toujours à redouter. C'est pourquoi la tension artérielle et le pouls sont dans chaque cas mesurés d'abord toutes les cinq minutes au début de la perfusion, puis toutes les quinze minutes. Si au cours de la première heure, aucune modification n'est observée, on peut en conclure que ces constantes demeureront stables ultérieurement.

Les résultats ont été estimés selon la cotation adoptée par FELMAN, THEOLEYRE et JACQUOT lors de leur étude, dès 1967 du Duvadilan dans le traitement des menaces d'accouchement prématuré, à savoir :

résultats très bons, correspondant à une tolérance parfaite, un arrêt du travail, une prolongation importante de la grossesse, la naissance d'un nouveau-né en bonne santé;

résultats bons : ils correspondent aux mêmes critères que précédemment sauf l'un d'eux non totalement réalisé, par exemple travail incomplètement arrêté, ou test d'APGAR du nouveau-né inférieur à 10;

résultats médiocres : l'un des critères manque complètement;

résultats mauvais : le traitement n'a pas enrayé le travail et l'accouchement prématuré n'a pas pu être évité.

A l'aide de ces appréciations et de ces critères, SERMENT sur 34 menaces d'accouchement prématuré ainsi traité a obtenu 20 succès, soit 60 % de bons résultats, et 14 échecs, soit 40 % des résultats. Or FELMAN, THEOLEYRE et JACQUOT obtenaient en 1967, 72 pour 100 de succès, REYNAUD et BISHOP, 82 pour 100 de succès, mais HARTEMANN, LANDES et BRUNEL n'obtenaient que 30 pour 100 de succès.

Bien que numériquement moins satisfaisants, les résultats de SERMENT peuvent être considérés comme bons puisque : dans 33 cas sur 34, il y a toujours eu une action sensible de l'isoxsuprine sur les contractions utérines : neuf fois leur ralentissement a été important, mais transitoire, avec reprise progressive des contractions; dans vingt quatre cas, l'arrêt total de celles-ci a pu être atteint.

L'arrêt du travail débutant s'est produit dans des délais variables, au minimum dans les cinq - dix minutes, au maximum au bout de huit heures, avec une moyenne de une à deux heures. Le succès se mesure au délai gagné sur la période restante de grossesse normale. Dans douze cas, on peut parler d'échec puisque l'accouchement s'est produit moins de 24 heures après le début de menace chez douze femmes; délai qui a été de un à quinze jours dans six cas; délai supérieur à quinze jours, pouvant atteindre trois mois, chez seize femmes.

Dans douze cas, l'accouchement a eu lieu à terme ou moins de quinze jours avant le terme. Dans treize cas, on a gagné plus de quinze jours pour la prolongation de la gestation, et les enfants pesaient plus de 2.500 grammes. Dans vingt

six cas enfin, les enfants nés vivants ont été faciles à élever.

Les effets secondaires tant sur la mère que sur le foetus ne sont pas négligeables, et ce sont eux d'ailleurs qui explique que les recherches se sont poursuivies au-delà de l'isoxsuprine, pour aboutir à la synthèse et à l'utilisation préférentielle de la Ritodrine. Puisqu'un bon résultat ne semble pouvoir être obtenu qu'avec des doses élevées, l'effet vaso-dilatateur de l'isoxsuprine explique la relative fréquence de modifications du pouls, qui s'accélère, et de la tension artérielle, qui tombe. Pour prévenir et corriger ces effets secondaires, on a ajouté à la perfusion d'isoxsuprine des alpha-sympathicomimétiques à action vasoconstrictive : Heptamyl ou Néosynéphrine, d'autant plus avantageux qu'il n'y a pas à redouter avec eux d'effet contracturant sur l'utérus. Mais cette association n'est pas acceptée de tous les auteurs, certains arguant d'un risque de vasoconstriction placentaire. Les partisans de cette association adoptent la posologie suivante :

pour soixante mg d'isoxsuprine, dans 500 ml de sérum, on ajoute quatre ampoules d'Heptamyl à 5 grammes d'Heptanimil ou dix milligrammes de Néosynéphrine; une autre technique propose un ballon de 500 ml contenant le Duvadilan et un autre ballon contenant 10 mg de Néosynéphrine, branché en Y, afin de maintenir à la demande la stabilité tensionnelle. Cette technique permet de réduire le nombre et l'importance des incidents.

SERMENT dans sa série de trente quatre cas, dit avoir eu quelques incidents sans rapport avec la posologie employée :

dans deux cas, sont survenus des vomissements légers, facilement jugulés par l'administration de méclopramide;

dans un cas, un malaise léger combattu par une injection intra-veineuse d'Heptamyl;

dans un cas, la baisse de la tension a pu être considérée comme avantageuse en présence d'une néphropathie gravidique avec hypertension à 17/6 réduite à 13,5/5;

dans un cas, c'est un surdosage accidentel de néosynéphrine qui a été la cause d'une poussée tensionnelle;

dans un dernier cas, enfin, est apparu un état de choc avec chute de la maxima à 6, mais deux ampoules d'Heptamyl par voie intra-veineuse ont rétabli rapidement la situation.

Dans aucun cas une intolérance grave n'a obligé à interrompre la perfusion.

En ce qui concerne les effets secondaires sur le foetus, ils semblent pratiquement nuls puisqu'à la naissance vingt quatre enfants avaient un indice d'APGAR à 10; dans deux cas il n'était qu'à 6-10, après extraction instrumentale pour l'un, hématome rétroplacentaire exigeant une césarienne pour l'autre. Toutefois cette série de SERMENT comporte huit morts foetales sans doute indépendantes de la médication, puisque dans trois cas elle était due à une prématurité excessive, dans trois cas à des malformations, tumeur sacrococcygienne, membranes hyalines en rapport dans un cas à une inversion des gros vaisseaux de la base, et dans deux cas à des accidents obstétricaux. En cours de perfusion, le rythme foetal ne s'est pas modifié, sans doute du fait de la stabilité de la tension artérielle maternelle.

Certaines considérations peuvent être déduites de ces expériences cliniques utilisant l'isoxsuprine en cas de menace d'accouchement prématuré :

la surveillance au cours de l'action du produit doit être très vigilante; grâce à l'emploi d'un monitoring, il est possible non seulement de mieux adapter la posologie, mais également de vérifier l'action thérapeutique : réduction de la fréquence et de l'intensité des contractions, diminution très progressive du tonus de base, dans des proportions bien moindres : ce qui est évident à la cessation des contractions. Les trois actions sont concomitantes, mais l'effet sur les contractions est d'abord peu perceptible.

La posologie de l'isoxsuprine représente un élément important du traitement. Le produit agit directement sur la fibre musculaire, qui neutralise une certaine quantité de substance : il est donc nécessaire d'apporter dès le début de la perfusion une dose importante de médicament, faute de quoi les molécules de principe actif étant immédiatement consommées par certaines fibres musculaires, ne sont plus disponibles pour neutraliser le reste des fibres encore indemnes. ALVAREZ-BRAVO écrit qu'il faut administrer une dose d'isoxsuprine réalisant une imprégnation de l'utérus; une dose inférieure laisse se poursuivre les contractions utérines, une dose supérieure va faire cesser ces contractions, à condition

toutefois que la perfusion ait été installée suffisamment précocement. Avec une perfusion initiale de 60 mg de Duvadilan dans 500 ml de sérum glucosé isotonique on est amené à la répéter deux ou trois fois jusqu'à ce que les contractions utérines disparaissent.

Les menaces d'accouchement prématuré doivent être traitées suffisamment tôt pour que le point de non-retour, selon l'expression de HENDRICKS n'ait pas été atteint, car à ce moment aucun traitement ne sera actif. Si la thérapeutique intervient trop tardivement, on verra les contractions diminuer transitoirement, puis bientôt réapparaître, avec un accouchement impossible à éviter, sans ralentissement, sans hypokinésie, avec une délivrance normale.

La menace d'accouchement prématuré doit donc être traitée dès son apparition; à dose égale d'isoxsuprine perfusée, plus le travail est avancé, et plus long sera le délai nécessaire pour atteindre l'inhibition complète du travail.

Autre élément qui conditionne le résultat thérapeutique, le degré de dilatation du col : s'il dépasse quatre centimètres de diamètre, on ne pourra pas escompter l'arrêt du travail. Au mieux, le traitement sera transitoire, ou incomplet.

Ainsi, l'isoxsuprine représente un moyen intéressant d'enrayer des contractions utérines déclenchées avant terme, avec une proportion de succès non négligeable, encore que variable d'un auteur à l'autre. Mais les effets secondaires sur la femme ne sont pas négligeables, au niveau de l'appareil cardio-vasculaire essentiellement, avec un effet hypotensif qui risque d'être dangereux. D'où la poursuite de recherches thérapeutiques basées sur les mêmes principes pharmacologiques, avec l'espoir d'une meilleure et plus sûre tolérance.

x

x x

La ritodrine est également un bêta-mimétique à action élective sur le muscle utérin, qui est relâché, avec des effets vasculaires modérés. La formule est pour le chlorhydrate de ritodrine : (p-hydroxyphényléthyl-p-hydroxy-norépinéphrine). On doit à R. MERGER une belle étude sur le traitement de la menace d'accouchement prématuré par la ritodrine; la technique comporte un traitement d'attaque suivi d'un traitement d'entretien.

Le traitement d'attaque a été contrôlé dans ses effets par l'enregistrement continu de la pression amniotique, par l'enregistrement simultané du rythme cardiaque maternel par l'électrocardiogramme et du rythme cardiaque foetal par le phonocardiogramme; enfin la tension artérielle de la mère a été enregistrée, tandis qu'étaient noté les réactions secondaires.

On installe une perfusion veineuse dont le débit initial est de l'ordre de 20 à 30 microgrammes/minute, rythme augmenté progressivement jusqu'à ce que toute activité utérine cesse. La dose moyenne est d'environ 120 microgr/minute, à n'atteindre que très progressivement, très prudemment, par paliers successifs, en une ou deux heures. La dose maximale est de 160 microgrammes par minute. Il faut savoir que les doses faibles, de moins de 60 microgrammes/minute sont le plus souvent sans action, même si la perfusion est prolongée.

L'action de la ritodrine se manifeste par une diminution de la fréquence des contractions utérines, par une baisse progressive de leur intensité et de leur durée. MERGER constate que le plus souvent l'activité utérine cesse dans un délai minimum de trente minutes et dans un délai maximum de deux heures après l'installation de la perfusion. Chaque fois que possible, celle-ci est maintenue pendant au moins 24 heures, ce qui a permis d'injecter une dose totale de 50 à 250 microgrammes de médicament. L'administration par voie veineuse offre de gros avantages, en permettant d'augmenter très progressivement la dose jusqu'à ce que la contractilité se trouve inhibée, et en permettant de tester la sensibilité cardiovasculaire. Dès que les effets secondaires apparaissent trop marqués, on diminue le débit. Le médicament est ainsi adapté à la tolérance de chaque femme.

La ritodrine peut également être injectée par voie intra-musculaire : la dose, par injection, est de dix à quinze milligrammes. Il faut s'attendre à une période de latence de dix à vingt minutes avant que ne se manifeste l'action thérapeutique, laquelle, dans certains cas atteint trois heures au plus. Il faut donc répéter les injections toutes les trois heures. Au total la dose globale nécessaire se rapproche de celle administrée par voie veineuse, mais l'effet est moins régulier, en particulier durant la troisième heure. Les injections intra-musculaires se répètent pendant au moins vingt quatre heures. L'action est analogue à celle des perfusions intra-veineuses : d'abord, la fréquence des contractions est diminuée, puis leur intensité faiblit, enfin elles s'abrègent. Lorsqu'après 24 heures l'activité utérine se poursuit, on doit continuer la thérapeutique, soit

par perfusion intra-veineuse, soit par injections intra-musculaires. Telles sont donc les diverses modalités du traitement d'attaque.

Quant au traitement d'entretien, qui débute dès que les contractions sont arrêtées, on a recours à la voie buccale : un comprimé de Ritodrine de 10 mg toutes les trois heures, soit 80 mg par 24 heures. Si l'absence de contractions se poursuit, on peut abaisser la dose à 60 mg par 24 heures. Après chaque prise on contrôle le pouls et la tension artérielle de la mère; le rythme cardiaque du foetus est enregistré régulièrement deux ou trois fois par semaine. Le traitement doit être prolongé au moins deux semaines, mais parfois bien davantage. Si au cours du traitement d'entretien par voie buccale on voit réapparaître les contractions, il faut recourir à nouveau aux injections intra-musculaires ou même à la perfusion intraveineuse. Il faut savoir que les quantités nécessaires pour arrêter les contractions seront cette fois plus élevées que celles utilisées lors de la première menace. MERGER constate que la rapidité et la durée d'action du médicament ne sont pas seulement fonction de la quantité du produit injectée et de la durée du traitement d'attaque : elles dépendent également de l'importance de l'activité utérine déjà en cours et des modifications de l'appareil cervico-segmentaire. Il est bien évident que des contractions fréquentes et très intenses demanderont des quantités plus élevées, administrées à un plus fort débit, et qu'il faudra plus de temps pour obtenir l'inhibition. Il en va de même en présence d'un col effacé, dilaté, le traitement d'attaque devant alors être plus fort et plus long. Un travail franc, datant déjà de plusieurs heures, ne permettra d'obtenir au mieux qu'un arrêt transitoire des contractions.

Le Ritodrine n'est pas non plus dépourvu de tout effet secondaire; les inconvénients sont sensiblement les mêmes, en moins fréquents et moins accusés, que ceux de l'isoxuprine , et s'inscrivent surtout au niveau de la sphère cardiovasculaire. Chez la mère, l'administration du médicament est suivie en quelques minutes de tachycardie, quelle que soit la voie d'introduction. A dose efficace, on voit le rythme cardiaque se situer entre 110 et 130, avec retour au chiffre initial une fois le traitement arrêté : rapidement en cas de perfusion intraveineuse,dans les deux heures qui suivent l'injection intra-musculaire ou la prise per os. Mais l'avantage de la Ritodrine sur l'isoxuprine est l'absence d'action hypotensive; la tension systolique et diastolique reste stable, alors que la plupart des bêta-mimétiques l'abaisse.

Dans la série de R. MERGER, des nausées, rarement des vomissements ont pu accompagner la tachycardie, surtout en cas de perfusion intra-veineuse. Ces manifestations ne sont pas assez graves pour nécessiter l'arrêt de la thérapeutique, tout au plus sera-t-on amené à abaisser les doses. On a parfois observé des céphalées frontales, une certaine somnolence, des bouffées vasomotrices de la face, au cours de la perfusion intra-veineuse, rarement après prises orales du produit.

Chez le foetus également une tachycardie est fréquente, encore que moins importante que chez la mère; elle ne dépasse jamais 180.

MERGER a traité 58 cas de menace d'accouchement prématuré exclusivement par les bêta-mimétiques, sans aucune autre thérapeutique, la malade étant hospitalisée et au lit pendant le traitement d'attaque. Le diagnostic s'est fondé sur des contractions utérines franches répétées, sur les modifications de l'appareil cervico-segmentaire. 40 femmes en étaient aux 27e - 34e semaine de leur grossesse, huit avant cette date, dix entre la 35e et la 38e semaine. Le résultat thérapeutique a tablé sur la diminution ou l'arrêt des contractions et sur le temps gagné du début du traitement à l'accouchement. Ont été considérés comme des succès les grossesses atteignant la fin de la 38e semaine, c'est-à-dire pratiquement le terme (huit mois et demi). Dans les cas les plus favorables le traitement peut être interrompu sans que les contractions reprennent. Dans les autres cas, celles-ci réapparaissant le traitement doit être poursuivi jusqu'au terme de 38 semaines. Sur 58 cas traités, MERGER a réussi à repousser de plus de deux semaines l'accouchement dans 44 cas avec pour 34 d'entre eux atteinte ou dépassement du terme de 38 semaines. Le traitement comporte des contre-indications : rupture prématurée des membranes, qui présente un risque d'infection, hémorragies importantes, avec choc susceptible d'être aggravé par les bêta-mimétiques; l'insertion basse du placenta avec petite hémorragie permet la tentative thérapeutique. L'indication par excellence est la surdistension utérine, par grossesse gémellaire en particulier : MERGER en apporte huit cas avec accouchement retardé de plus de dix semaines dans trois cas, de 5 à 6 semaines dans trois cas, de 3 à 4 semaines dans deux cas. L'accouchement a eu lieu après 38 semaines dans cinq cas, à 37 semaines dans un cas, à 36 semaines dans un cas, à 34 semaines dans un cas.

J. BIENIARZ, MOTEW et SCOMMEGNA, en 1972, ont publié leurs expériences cliniques utilisant la Ritodrine dans le traitement de l'accouchement prématuré, chez six femmes volontaires, avec enregistrement de la motilité utérine et des modifications cardiovasculaires foeto-maternelles. La menace d'accouchement prématuré se situait entre la 26e et la 36e semaine de grossesse, sans aucune autre complication obstétricale. Les dilatations cervicales supérieures à 4 cm ont été exclues de l'expérience. L'âge moyen des femmes était de 24 ans : 22, 25, 31, 24, 23, 28, 24 ans respectivement. Il s'agissait de I à V pares, la dilatation du col était de 0,8 cm en moyenne : trois fois un centimètre, une fois 2 cm, pas de dilatation dans deux cas. L'effacement était de 30 à 50 %, en moyenne 43 %. Au moment de la menace et du traitement, la grossesse en était à la 33e semaine en moyenne : 36, 30, 34, 34, 33, 34 semaines respectivement. L'accouchement a eu lieu à la 40e semaine en moyenne.

La contractilité utérine spontanée a été enregistrée pendant une période de contrôle de trente minutes, puis comparée avec les moyennes obtenues pendant la perfusion de Ritodrine et enregistrées toutes les dix minutes. Compte tenu des différences de sensibilités individuelles, le rythme d'injection intra-veineuse a débuté à 100 microgrammes/minute, puis a été élevé de 40 microgrammes/minute toutes les dix minutes, jusqu'à ce que soient obtenus soit une relaxation utérine complète, soit des effets secondaires intolérables. Par cette méthode, il est possible de surveiller la dynamique des modifications de la contractilité utérine, de la pression artérielle, du rythme cardiaque chez la mère et le foetus, cela pour chaque cas pris en particulier.

Dans les conditions les plus habituelles, après quelques minutes d'injection intra-veineuse continue de Ritodrine les contractions utérines diminuent notablement en fréquence et en intensité; puis succède une tendance au retour de l'état initial, malgré l'accélération du débit de l'injection de Ritodrine, phase secondaire de lente inhibition, suivie à son tour d'une relaxation utérine complète au bout de 150 minutes. Le rythme du coeur de la mère s'accélère modérément, passant en moyenne de 70 à 105/minute, soit 150 % de la valeur initiale avant Ritodrine; l'augmentation du rythme cardiaque foetal, de la pression systolique maternelle, avec baisse de la pression diastolique maternelle, se produisent dans des limites normales. Cependant, l'augmentation de pression du pouls de 35 à 65 mm Hg (soit 186 %) provient des petites modifications des pressions systolique et diastolique en sens opposé, qui peuvent être attribuées, comme l'accélération

du rythme cardiaque maternel aux effets bêta-mimétiques de la ritodrine.

La relaxation utérine complète a été obtenue en environ deux heures de traitement chez quatre femmes; chez les deux autres, après une importante inhibition initiale, la contractilité utérine est réapparue avec l'élévation des doses de Ritodrine injectées. Dans l'ensemble on peut dire que l'action sur les contractions utérines est biphasique : une diminution immédiate pendant les dix premières minutes de la perfusion, avec une moyenne de 30-18 mm Hg, soit des valeurs de 60 % inférieures aux valeurs d'avant le traitement, puis une phase de baisse lente de la contractilité : l'intensité des contractions utérines a d'abord tendance à augmenter malgré l'élévation progressive du rythme de l'infusion, jusqu'à ce qu'après 160 minutes l'utérus se relâche complètement. La fréquence des contractions utérines baisse pendant les dix premières minutes de 67 % de la valeur initiale, passant de 3,3 à 2,2 contractions par 10 minutes; contractions qui demeurent alors à un niveau stable, pour se ralentir sensiblement après 90 minutes, jusqu'à relaxation totale.

Le rythme cardiaque maternel a augmenté au cours des 90 premières minutes d'infusion de Ritodrine de 80/minute avant le traitement de 145 %; le rythme cardiaque foetal s'est élevé de 113 %, passant à 141-155/minute, chiffres qui restent dans les limites normales. A aucun moment on n'a constaté de ralentissement pouvant traduire un état de détresse foetale. Les seuls effets secondaires ont été un léger tremblement avec paresthésie dans un unique cas.

BIERNIARZ conclut de ses études que l'injection intra-veineuse continue de chlorhydrate de Ritodrine à taux progressivement croissants exerce un effet inhibiteur marqué sur la contractilité utérine au cours du travail prématuré, sans entraîner d'hypotension mais seulement une légère accélération du rythme cardiaque chez la mère. Une relaxation utérine complète une prolongation de la grossesse jusqu'au terme normal ont été obtenues dans cinq cas sur six. Devant l'échec du traitement, l'adjonction d'éthanol à la Ritodrine a permis d'obtenir le résultat escompté. Il faut donc savoir que lorsqu'un seul produit échoue, d'autres moyens médicamenteux doivent être mis en oeuvre afin d'agir sur les divers organes-cibles et les différents mécanismes de régulation. Par ailleurs, on observe chez la mère une accélération cardiaque et une augmentation de la pression du pouls, et donc une augmentation du débit cardiaque et de la circulation sanguine placentaire : ce qui expliquerait la croissance foetale accrue observée à la suite de traitement par Ritodrine.

KOEPCKE et SEIDENSCHNUR, en 1974, ont réuni sous le terme d'utérotokolyse les divers traitements médicamenteux susceptibles d'enrayer un travail prématuré, et donné les résultats obtenus dans 208 cas. Les produits allemands utilisés ont été le Partusisten et le Dilatol qui comme la Ritodrine appartiennent aux bêta-mimétiques. Ici encore le traitement initial a recours au goutte-à-goutte intra-veineux, avec relais par la voie buccale. La posologie a été la suivante :

150 à 400 microgrammes/minute de Dilatol
150-400 microgrammes/minute de Ritodrine
1 à 4 microgrammes/minute de Partisosten.

Après 24 heures de perfusion, on passe aux injections intra-musculaires à intervalle de quatre à six heures, relayées elles-mêmes par le traitement oral :

pour le Dilatol 6 à 12 mg (une à deux tablettes par prise)
pour le Partusisten 5 mg par prise
pour la Ritodrine 5 à 10 mg par prise.

KOEPCKE donne la préférence au Partusisten en ce qui concerne le résultat thérapeutique et la tolérance. L'administration orale est particulièrement satisfaisante, de sorte que l'on peut y recourir directement après le goutte-à-goutte veineux. Le repos initial au lit pendant trois à quatre jours peut être suivi de la reprise de l'activité normale.

Comme effet secondaire, on n'évite pas la tachycardie des bêta-mimétiques, mais celle-ci serait bien combattue par le spasmolytique Isoptin, dont on pourra assurer l'administration par voie veineuse, ajoutée au Partusisten : Isoptine 1 : 40 , puis 1 : 20. Après arrêt de la perfusion veineuse, on donnera 200-400 mg d'Isoptin en quatre à six prises par jour.

En l'absence de rupture des membranes, le Partusisten a pu prolonger la durée de la grossesse de 35 jours en moyenne, le Dilatol de 26,5 jours en moyenne. Même en cas de rupture prématurée des membranes, on a encore réussi à prolonger de 14,3 jours en moyenne la grossesse par perfusion de Partusisten, et de 9,7 jours en moyenne par perfusion de Dilatol.

Le taux des accouchements prématurés était encore entre 1968 et 1970 sans traitement "tokolytique" de 5,6 %, 5,5 % et 5,1 %; en 1971 il s'était élevé à 6,1 %. En 1972 avec mise en oeuvre du traitement tokolytique, il s'est abaissé à

4,4 %. Parallèlement les poids de naissance de 1500-2000 g ont connu une diminution au profit des poids de plus de 2000 g; par contre, la catégorie des poids de naissance de 1000-1500 g n'a pas été modifiée.

x
x x

Ainsi, les bêta-sympathicomimétiques, et plus particulièrement l'Isoxsuprine et la Ritodrine, permettent dans une proportion non négligeable des cas d'enrayer les contractions utérines prématurément déclenchées, et de prolonger la grossesse dans des délais suffisants pour que le terme en soit très approché, voire même atteint. Il n'en reste pas moins que ces amines possèdent en même temps que des propriétés relaxantes sur le muscle utérin, des effets cardiovasculaires inévitables provoquant chez la mère et chez le foetus une accélération du rythme cardiaque et parfois aussi, chez la première, une baisse de la tension artérielle. C'est ce qui explique que les recherches se sont poursuivies afin d'obtenir un effet de relâchement utérin sans retentissement secondaire sur l'appareil circulatoire. Pour notre part, nous utilisons ces derniers mois le Salbutamol, au moins aussi efficace que les 2 autres amines bêta-mimétiques et dont les effets secondaires paraissent nettement moindres.

Le SALBUTAMOL, étudié sous le code AH3365, est un nouveau bêta-stimulant à forte action sélective sur les bêta 2 récepteurs utérins. Il permet une tocolyse efficace.

Les récepteurs bêta 2 utérins faisant partie intégrante du système adrénergique, ce sont eux qui interviendraient dans le relâchement des muscles lisses utérins.

Ce produit possède :

- une action prédominante sur les bêta 2 récepteurs
- un très faible effet sur les bêta 1 récepteurs
- une métabolisation lente lui conférant une action prolongée.

Les études métaboliques montrent que le Salbutamol administré par voie digestive est très bien absorbé et est présent dans le sang circulant dans les

minutes qui suivent l'ingestion. Il est rapidement excrété par le rein, soit sous sa forme initiale, soit son métabolite.

Le métabolite de Salbutamol chez l'homme n'est pas identifié. Son activité pharmacologique bêta-stimulante est très faible et est dénuée de tout effet bêta-bloquant.

Le blocage des contractions utérines est en général obtenu très peu de temps après le début d'une perfusion de 15 mcg/mn ou à la suite d'une injection intraveineuse lente de 100 mcg de Salbutamol. Dans quelques cas, le Salbutamol se montre plus ou moins efficace.

Il apparaît donc très nettement qu'une excellente tocolyse peut être obtenue dans 87 % des cas et une tocolyse relative dans 10 % des cas.

L'effet du Salbutamol sur la contraction utérine du travail normal permet d'objectiver une légère diminution du tonus de base. Selon les expérimentateurs, la perfusion intraveineuse (15 mcg/mn) ou une injection directe, entraîne une disparition de l'activité utérine dans les 10 minutes qui suivent l'injection. En cas d'hypertonie du per-partum, dès la mise en place d'une perfusion de Salbutamol à la dose de 20 mcg/mn, le tonus de base retourne progressivement à la normale et la contractilité utérine spontanée se rétablit. Mais, le traitement des dyskinésies n'intéresse pas l'exposé.

La rémanence de l'action tocolytique du Salbutamol est non seulement fonction de la dose injectée par unité de temps, mais aussi de l'intensité de la fréquence des contractions utérines.

Effets hémodynamiques du Salbutamol :

- on observe une légère augmentation du rythme cardiaque
- et, de ce fait une augmentation du débit cardiaque
- des fortes doses de Salbutamol diminueraient la résistance vasculaire systémique.

Les effets hémodynamiques du Salbutamol siggèrent que la séquence des modifications observées est la suivante : la diminution des résistances périphériques est en grande partie responsable, aussi bien de l'accélération du rythme cardiaque que de l'augmentation du débit cardiaque.

En conclusion : le Salbutamol, bêta 2 stimulant sélectif, permet une tocolyse assez constante. Il se distingue également par une assez longue durée d'action. Pour Mme WER l'injection IV de 100 mcg entraîne une tocolyse d'emblée importante qui persiste en moyenne une heure. La tolérance du Salbutamol est bonne. Les effets hémodynamiques maternels sont peu marqués. Ils sont l'apanage presque exclusif de la voie intraveineuse. Ils sont essentiellement représentés par une tachycardie et une augmentation du débit cardiaque qui sont dus en grande partie à la diminution des résistances périphériques. Son action sur le rythme cardiaque foetal est inconstante et modérée.

La séquence thérapeutique débute le plus souvent avec la mise en place d'une perfusion de 5 ampoules de Salbutamol dans 250 ml de soluté glucosé, dont le rythme de 30 gouttes/minute délivre 15 mcg/mn. Toutefois, dans certaines menaces, la perfusion peut être accélérée jusqu'à atteindre 25 à 30 mcg/minute.

La perfusion est maintenue 2 heures après l'arrêt des contractions. Dans les cas mineurs, une injection intramusculaire d'une ampoule soit 500 mcg de Salbutamol, peut suffire. La parturiente doit être placée en décubitus latéral gauche.

La perfusion sera suivie par des injections intramusculaires, d'abord toutes les 4 heures puis toutes les 6 heures, pendant une durée variable selon le cas mais qui ne dépasse généralement pas une semaine.

Le relais est pris ensuite par les suppositoires (6 puis 4 par 24 heures) pendant 3 à 4 jours, puis par les comprimés de Ventoline-Salbutamol en traitement d'entretien de longue durée (3 à 4 comprimés/jour).

En cas de reprise des contractions utérines, une deuxième perfusion intraveineuse est nécessaire.

La surveillance maternelle s'effectue tant sur le plan subjectif qu'objectif. Les variations tensionnelles et du rythme cardiaque seront mesurées toutes les 15 minutes pendant l'administration du Salbutamol par voie intraveineuse.

La tolérance foetale s'apprécie par la mesure de la fréquence cardiaque foetale enregistrée par monitoring en cours de perfusion ainsi que par l'état de l'enfant à la naissance (Apgar et pH) et son comportement dans la période néo-natale.

Effets secondaires :

- tolérance maternelle : en perfusion IV certains effets subjectifs ont pu être sentis par les malades : à type de sensation d'énervement, quelques palpitations, parfois des tremblements fins des extrémités, des vomissements.

Une tachycardie modérée est habituelle. Elle ne dépasse généralement pas les 120 battements/minute. Les modifications de la tension artérielle sont de peu d'importance.

- tolérance foetale : il est arrivé, très rarement, que l'on ait pu constater une légère tachycardie foetale qui est souvent fonction de la durée et des doses perfusées.

Le Salbutamol présente un intérêt qui réside essentiellement dans sa maniabilité, laquelle est attestée par sa très bonne tolérance par rapport aux autres médicaments de la même catégorie qui ont pu être proposés, celle-ci semble beaucoup plus appréciable sur le plan cardio-vasculaire et, si les effets secondaires existent de temps en temps, ils paraissent plus faibles.

Le PRAXILENE (Naftidrofuryl) présente une action dilatatrice intéressant les artérioles distales en présence de lésions athéromateuses, c'est pourquoi ce produit trouvait son indication princeps dans le traitement des artérites. On a découvert également une action dilatatrice sur les fibres lisses utérines.
Cette vasodilatation périphérique est due : pour une part à un effet spasmolytique direct sur les parois vasculaires et pour l'autre part à une action sympatholytique sur les fibres nerveuses, il n'y aurait pas de blocage des récepteurs adrénergiques alpha ou bêta. C'est un spasmolytique musculotrope, accessoirement neurotrope et ganglioplégique ou pour certains auteurs sympathoplégique axonal post-ganglionnaire.

Protocole thérapeutique : on met dix ampoules dans 500 ml de sérum glucosé isotonique (la plupart des auteurs sont d'accord sur cette posologie).

Perfusion intraveineuse à raison de 40 à 60 gouttes/minute. Il est évident que la surveillance de la femme sur le plan cardio-vasculaire doit être effectuée au début de la perfusion avec la même assiduité que vis-à-vis des autres produits.

La perfusion est continuée jusqu'à l'arrêt complet des contractions utérines. Il est nécessaire de ralentir la perfusion quand les contractions s'espacent.

L'avantage de ce produit est que l'on peut pratiquer une injection I.V. directe lorsque les contractions utérines sont très rapprochées au moment de l'admission de la femme.

Lorsque les contractions ont cessé, on passe à la forme intramusculaire, KAMINA et de TOURRIS ont préconisé une injection toutes les 6 heures. MAGNIN et MESTRALLET estiment qu'une injection toutes les douze heure est suffisante.

Effets secondaires : ils sont extrêmement rares et c'est le côté intéressant de ce produit. Dans notre série, je n'ai observé que très peu fréquemment :

- de très légères tachycardies
- quelques palpitations et de très rares nausées.

Sur le plan foetal, ce produit a été extrêmement bien toléré, nous n'avons même pas observé de tachycardie et encore moins d'hypotonies et de difficultés à la déglutition à la naissance comme certains auteurs semblent l'avoir signalé.

Nous avons effectué une étude comparative entre 3 produits :

- le DUVADILAN
- le PRAXILENE
- le SALBUTANOL

portant sur 30 observations que nous avons découpées; chacun de ces produits ayant été prescrits à 10 femmes.

Chacune de ces femmes s'est présentée en état de menace d'accouchement prématuré. Nous n'avons prescrit ces produits qu'aux femmes dont la dilatation par exemple, était inférieure à 3 cm. Nous nous sommes efforcés à ne prendre que les menaces à leur début car il est bien évident qu'un travail déjà bien entamé, avec même une éventuelle rupture de la poche des eaux, compromet tout à fait l'efficacité de ces produits.

Les grossesses de ces femmes, étaient à des termes différents; nous avons arbitrairement considéré trois tranches de termes :

- groupe I : entre 5 mois $\frac{1}{2}$ et 6 mois $\frac{1}{2}$
- groupe II : entre 6 mois $\frac{1}{2}$ et 7 mois $\frac{1}{2}$
- groupe III : entre 7 mois $\frac{1}{2}$ et 8 mois $\frac{1}{2}$

Nous nous sommes bien sûr attachés à dépister une étiologie et à la traiter parallèlement,ce qui n'est pas mentionné forcément dans les observations qui vont suivre.

Dans le tableau qui suit les observations, j'ai différencié 3 types de résultats que j'ai appelé :

- menace confirmée : la thérapeutique s'est avérée inefficace, voire insuffisante, ce qui a abouti à un accouchement dans les trois à quatre jours après l'admission.
- menace différée : dans laquelle la grossesse a pu être prolongée de sept à quinze jours grâce à la thérapeutique spasmolytique.
- menace écartée : où la grossesse a pu être prolongée jusqu'au voisinage de son terme ou au moins jusqu'à la 38e semaine.

Pour chacune de ces médications, le protocole thérapeutique a été appliqué comme nous l'avons déjà cité plus haut. Lorsque les contractions se sont arrêtées, nous sommes passés à la forme intramusculaire, puis à la forme orale (ou rectale) jusqu'à la sortie,ou même la femme a poursuivit son traitement à domicile.

PROTOCOLE D'EMPLOI DES TOCOLYTIQUES

Dans les observations qui vont suivre, les substances tocolytiques ont été employées selon un protocole bien précis, mis au point par de nombreux auteurs et que nous nous sommes contentés d'appliquer car notre but n'était pas de découvrir d'autres modalités d'applications ni d'autres posologies, mais simplement d'étudier par comparaison les résultats obtenus dans des séries semblables traitées par trois substances choisies.

Le DUVADILAN : s'emploie d'abord en perfusion I.V.
à raison de 10 ampoules dans 500 cc de glucosé isotonique
à passer en 5 à 6 heures (30 à 40 gouttes/minute)
pendant 48 heures (au moins)
puis I.M. toutes les 4 h. d'abord et toutes les 6 h. ensuite
s'il n'y a plus de contractions.
enfin on passe à la forme ORALE (6 gel/j).
la malade est sortante après 2 à 3 jours de prise orale.

Le PRAXILENE : le protocole est très semblable.
perfusion I.V. 10 amp. dans 500 cc. glucosé isotonique
30 à 40 gouttes/minute
puis I.M. toutes les 4 heures puis toutes les 6 heures.
enfin per os 6 gel./jour.

Le SALBUTAMOL : perfusion I.V. de 5 amp. dans 500 cc de glucosé isotonique
30 à 40 gouttes/minute.
puis injection I.M. selon le même mode.
il existe enfin : - des comprimés (VENTOLINE)
- des suppositoires (SALBUTAMOL).

La malade ne sort qu'après la disparition totale des contractions depuis plusieurs jours et la réalisation d'un bilan à visée étio-pathogénique destiné à mettre en évidence une cause et permettant de traiter les facteurs favorisants tels, les infections urinaires.

Dès que l'on suspecte une infection urinaire, après avoir effectué les prélèvements, nous prescrivons systématiquement : NIBIOLFORTE (6 gel/j). En effet, le nombre de ces circonstances étant très élevé, même jointe à d'autres facteurs ou causes de prématurité, nous avons été frappé par la fréquence d'un tel événement dans la genèse d'une menace d'accouchement prématuré.

OBSERVATION N° 1

Madame : SKO...

I Pare I Geste

Antécédents : 0

DRN : 24.7.74

Cycles : réguliers (28 jours)

DG : 6.8.74

AP : 6.5.75

Entre le : 2.3.75

Prescription : DUVADILAN

Perfusion I.V. de 10 ampoules dans 500 cc.

à raison de 30 gouttes par minute

a reçu 6 flacons (= 60 ampoules) en 36 heures

(= 600 mg)

Sort le :

Accouche le : 4.3.75 au terme de 7 mois

Enfant : Apgar : 7 à 1 mn
9 à 5 mn.

Poids : 2450 g.

OBSERVATION N° 2

Madame MOR...

I Pare II Geste

Antécédents : une F.C.P. à 2 mois $\frac{1}{2}$ en 1972

DRN : 15.7.74

Cycles : réguliers (31 jours)

DG : 1.8.74

AP : 1.5.75

Entre le : 6.3.75

Poche des eaux rompue depuis le matin au terme de 7 mois $\frac{1}{4}$

Prescription : DUVADILAN Perfusion I.V. 30 gouttes/mn.

Sort le :

Accouche le : 7.3.75

Enfant : Apgar : 7 à 1 mn
9 à 5 mn

Poids : 2640 g.

OBSERVATION N° 3

Madame PIN...

II Pare II Geste

Antécédents : = 0

DRN : 26.6.74

Cycles : irréguliers de 26 à 45 jours

DG : 16.7.74

AP : 16.4.75

Entre le : 13.3.75 au terme de 8 mois (- 2 j.)

Prescription : DUVADILAN

Perfusion I.V. pendant 48 heures

soit 800 mg.

Sort le :

Accouche le : 15.3.75

Souffrance foetale (liquide teinté)

Enfant : Apgar : 5 à 1 mn.
7 à 5 mn.

Poids : 3220 g.

OBSERVATION N° 4

Madame CES...

II Pare III Geste

Antécédents : Une F.C.S. à 1 mois $\frac{1}{2}$ en 1969

Un enfant vivant né en 1972

DRN : 23.6.74

Cycles : réguliers : 30 jours

DG : 7.7.74

AP : 7.4.75

Entre le 15.3.75

Prescription : DUVADILAN

Perfusion I.V. pendant 48 heures

puis I.M. toutes les 4 heures

reprises des C.U.

Perf. I.V. à nouveau pendant 48 h. puis I.M.

Soit au total, environ 2000 g.

Sort le :

Accouche le : 22.3.75 Terme 8 mois 2/3

Enfant : Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3580 g.

OBSERVATION N° 5

Madame BER...

I Pare II Geste

Antécédents : un enfant mort-né (Listériose) 1973

DRN : ? (premier 1/3 d'octobre 74)

Cycles : très irréguliers

DG : vers le 26.10.74

AP : vers le 26.7.75

Entre le : 11.4.75 pour contraction irrégulières sans modification du col.

Prescription : DUVADILAN

en perfusion I.V. pendant 48 heures (= 800 mg)

puis I.M.

Sort le : 18.4.75 avec une ordonnance : 6 gel/j.

Accouche le : 12.7.75 (à 8 mois $\frac{1}{2}$)

Enfant : Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3680 g.

OBSERVATION N° 6

Madame HAC...

II Pare II Geste

Antécédents : = 0

DRN : 6.6.74

Cycles : réguliers (30 jours)

DG : 21.6.74

AP : 21.3.75

Entre le : 4.1.75

Prescription : DUVADILAN pour C.U. regulières et col perméable.
(selon le protocole habituel)
a reçu 1000 mg de produit pendant son séjour.

Sort le : 10.1.75

Accouche le : 28.2.75

Enfant : Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.
Poids : 3650 g.

OBSERVATION N° 7

Madame PAS...

I Pare I Geste

Antécédents : = 0

DRN : 18.5.74

Cycles : réguliers (28 jours)

DG : 2.6.74

AP : 2.3.75

Entre le : 4.1.75

Prescription : DUVADILAN (protocole habituel)
pour contraction régulière et dilatation du col à 1 cm.

Sort le : 13.1.75

Accouche le : 28.2.75

Enfant : Apgar : 7 à 1 mn.
10 à 5 mn.
Poids : 3700 g.

OBSERVATION N° 8

Madame MAZ ...

I Pare I Geste

Antécédents : 1,47 mètre
femme de ménage - habite au 6e étage

DRN : 27.5.74

Cycles : réguliers (28 jours)

DG : 10.6.74

AP : 10.3.75

Entre le : 2.2.75 pour contractions douloureuses sans modification du col.

Prescription : DUVADILAN (protocole habituel)
a reçu environ 1600 mg de produit pendant le séjour.

Sort le : 12.2.75

Accouche le : 1.3.75

Enfant : Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.
Poids : 3550 g.

OBSERVATION N° 9

Madame ROU ...

II PAre II Geste

Antécédents : diabétique, traitée par Insuline.

DRN : 4.6.74

Cycles : irréguliers de 26 à 35 jours.

DG : 24.6.74

AP : 24.3.75

Entre le : 7.2.75 pour contractions utérines irrégulières et pour bilan.

Prescription : DUVADILAN

a reçu 1000 mg environ pendant son séjour.

Sort le : 11.2.75

Accouche le : 10.3.75 par césarienne.

Enfant : Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.
Poids : 3830 g.

OBSERVATION N° 10

Madame BOU ...

III Pare III Geste

Antécédents : = 0

DRN : 31.5.74

Cycles : courts de 24 jours.

DG : 12.6.74

AP : 12.3.75

Entre le : 14.2.75 pour douleurs pelviennes et modification du col.

Prescription : DUVADILAN

a reçu environ 1200 mg de produit pendant le séjour.

Sort le : 21.2.75

Accouche le : 3.3.75

Enfant : Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3400 g.

OBSERVATION N° 1

Madame DU...

II Pare II Geste

Antécédents : Accouchement prématuré à 6 mois $\frac{1}{2}$

DRN : 24.10.74

Cycles : réguliers (28 jours).

DG : 28.10.74

AP : 28.7.75

Entre le : 24.4.75 pour contractions utérines. Col perméable.

Prescription : PRAXILENE

(selon le protocole habituel)

a été perfusée pendant 60 heures (= environ 8 g).

Sort le :

Accouche le : 27.4.75 (terme = 6 mois)

Enfant : transféré en réanimation néo-natale

Apgar : 7 à 1 mn.
8 à 5 mn.

Poids : 1720 g.

OBSERVATION N° 2

Madame MAL...

VI Pare VI Geste

Antécédents : enfants de petits poids
toxémie surajoutée sur néphropathie depuis la grossesse précédente.

DRN : 6.10.74

Cycles : longs (34 jours)

DG : 26.10.74

AP : 26.7.75

Entre le : 28.5.75 pour : oedèmes - albuminurie + quelques contractions
sans modification du (multipare) fermé à l'O.E.

Prescription : PRAXILENE (selon le protocole habituel

a reçu environ 8 g de produit en 3 jours.

Sort le :

Accouche le : 31.5.75 (terme 7 mois + 1 semaine).

Enfant : dirigé sur un service de prématurés

Apgar : 8 à 1 mn.
9 à 5 mn.

Poids : 2340 g.

OBSERVATION N° 3

Madame PAL ...

II Pare IV Geste

Antécédents : 1 F.C.P. en 1970
1 F.C.P. en 1972

DRN : 7.8.74

Cycles : réguliers (30 jours)

DG : 22.8.74

AP : 22.5.75

Entre le : 19.2.75 pour contractions utérines peu fréquentes et métrorragies sans modification du col.

Prescription : PRAXILENE (selon le protocole habituel)
perfusée pendant deux jours
puis I.M. toutes les 4 heures pendant 48 heures
puis toutes les 6 heures - puis prise orale.

Sort le : 27.2.75

Accouche le : 11.3.75 (terme : 6 mois $\frac{1}{2}$)

Enfant : Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 2520 g.

OBSERVATION N° 4

Madame VAC...

III Pare III Geste

Antécédents : une césarienne en 1973 pour dystocie dynamique
une F.C.S. au terme de 3 mois en 1974 (revisée)

DRN : 4.9.74

Cycles : réguliers (30 jours)

DG : 19.9.74

AP : 19.6.75

Entre le : 21.4.75 pour contractions utérines, col largement perméable et raccourci.

Prescription : PRAXILENE (selon le protocole habituel)
a reçu environ 9 g de produit.

Sort le :

Accouche le : 30.4.75 (terme : 7 mois $\frac{1}{2}$)

Enfant : Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 2935 g.

OBSERVATION N° 5

Madame MAR...

I Pare I Geste

Antécédents : = 0

DRN : 8.9.74

Cycles : irréguliers (24 - 34 jours)

DG : 28.9.74

AP : 28.6.75

Entre le : 25 mai 75 avec quelques contractions utérines très irrégulières sans modification du col.

Prescription : PRAXILENE perfusion I.V. pendant 48 heures
puis I.M. pendant 48 heures. Fin des contractions utérines.

Sort le :

Accouche le : 31.5.75

Enfant : Apgar : 7 à 1 mn.
9 à 5 mn.

Poids : 2820 g.

OBSERVATION N° 6

Madame GOU...

II Pare II Geste

Antécédents : Toxémie gravidique à la Ie grossesse

DRN : 20.9.74

Cycles : réguliers (30 jours)

DG : 4.10.74

AP : 4.7.75

Entre le : 7.3.75 pour quelques contractions utérines irrégulières avec col perméable sur toute la longueur
Décision de cercler.

Prescription : PRAXILENE perfusion I.V. pendant 48 heures
Cerclage le 11.3.75
perfusion I.V. pendant 48 heures
puis passage à la forme I.M.

Sort le : 18.3.75

Accouche le : 28.6.75

Enfant : Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3040 g.

OBSERVATION N° 7

Madame LAK...

III Pare IV Geste

Antécédents : 1 F.C.S. à 4 mois en 1972

DRN : 28.8.74

Cycles : réguliers (28 jours)

DG : 11.9.74

AP : 11.6.75

Entre le : 9.3.75 pour menace de fausse couche
avec douleurs pelviennes + quelques métrorragies
pas de modification du col.

Prescription : PRAXILENE
Perfusion I.V. pendant 96 heures puis I.M.
reperfusion avec DUVADILAN

Sort le :

Accouche le : 28.6.75

Enfant : Apgar : 6 à 1 mn
8 à 5 mn.

Poids : 1980 g.

OBSERVATION N° 8

Madame GAI...

II Pare II Geste

Antécédents : un enfant D.C.D. en 1971 de M.M.H.
(accouchement prématuré à 6 mois).

DRN : 2.10.74

Cycles : réguliers (28 jours)

DG : 16.10.74

AP : 16.7.75

Entre le : 18.5.75 pour quelques contractions utérines irrégulières.

Prescriptions : PRAXILENE

Perfusion I.V. pendant 24 heures puis I.M.

Sort le : 27.5.75

Accouche le : 28.6.75

Enfant : Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3250 g.

OBSERVATION N° 9

Madame HAN...

II Pare II Geste

Antécédents = 0

DRN : 24.7.74

Cycles : réguliers (29 jours)

DG : 7.8.74

AP : 7.5.75

Entre le : 10.3.75 avec quelques contractions utérines
sans modification du col mais quelques métrorragies.

Prescription : PRAXILENE Perfusion I.V. pendant 72 heures
puis I.M. pendant 4 jours.

Sort le : 17.3.75

Accouche le : 9.5.75

Enfant : Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3400 g.

OBSERVATION N° 10

Madame AL...

I Pare I Geste

Antécédents : = 0

DRN : 4.8.74

Cycles : réguliers (30 jours)

DG : 20.8.74

AP : 20.5.75

Entre le : 31.3.75 pour douleurs abdominales pelviennes + infection urinaire.

Prescription : PRAXILENE perfusion I.V. pendant 72 heures puis I.M. pendant 4 jours.

NIBIO FORTE 6 cp./J

Sort le : 10.4.75

Accouche le : 19.5.75

Enfant : Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3330 g.

OBSERVATION N° 1

Madame MAG...

I Pare II Geste

Antécédents : Une F.C.S. (3 mois)

DRN : 1.10.1974

Cycles : irréguliers (24 - 34 jours)

DG : 15.10.1974

AP : 15.7.1975

Entre le : 17.3.1974 au terme de 5 mois et 2 jours

pour contractions utérines assez régulières sans modification du col.

Prescription : SALBUTAMOL Perfusion I.V. pendant 48 heures

Echec de la perfusion - progression du travail.

Sort le :

Accouche le : F.C.S. le 19.3.1975

Enfant : Vivant Apgar : 6 à 1 mn.
7 à 5 mn.

Poids : 1520 g.

Transféré immédiatement.

OBSERVATION N° 2

Madame GHE...

II Pare II Geste

Antécédents : Hydramnios aigu vers le 7e mois de la précédente grossesse.

DRN : 24.8.1974

Cycles : réguliers (28 jours)

DG : 7.9.1974

AP : 7.6.1975

Entre le : 9.4.1975 au terme de 7 mois + 2 jours

pour contractions utérines + modification du col (dilatation : 3 cm)

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 48 heures

Echec de la perfusion, progression et déroulement du travail.

Sort le :

Accouche le : 14.4.1975

Enfant : vivant Apgar : 6 à 1 mn.
7 à 5 mn. (réanimation néonatale - transfert)

Poids : 2240 grammes.

OBSERVATION N° 3

Madame LOU ...

I Pare II Geste

Antécédents : Une F.C.S. à 4 mois.

DRN : 12.9.1974

Cycles : irréguliers (25 à 60 jours)

DG : 1.10.1974

AP : 1.7.1975

Entre le : 20.3.1975 au terme 5 mois et 2 tiers

pour contractions utérines irrégulières - pas de modification du col.

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 72 heures

ensuite administration selon le protocole (IM - suppo.).

Sort le : 30.3.1975

Accouche le : 2.4.1975 (Au terme de 6 mois)

Enfant : vivant Apgar : 7 à 1 mn.
9 à 5 mn.

Poids : 1820 grammes.

OBSERVATION N° 4

Madame BAR...

III Pare III Geste

Antécédents : Métrorragies 1er trimestre (avec pregnandiol abaissé)

DRN : 12.6.1974

Cycles : réguliers de 28 jours

DG : 26.6.1974

AP : 26.3.1975

Entre le : 24.1.1975 au terme de 7 mois avec métrorragies de faible abondance

plus contractions utérines irrégulières.

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 72 heures puis administration

selon le protocole.

Sort le : 5.2.1975

Accouche le : 10.2.1975 (au terme de 7 mois et demi)

Enfant : vivant Apgar : 8 à 1 minute
10 à 5 minutes

Poids : 2800 grammes.

OBSERVATION N° 5

Madame BAU...

I Pare II Geste

Antécédents : Une F.C.S. à 5 mois

DRN : 16.6.1974

Cycles : réguliers 28 jours

DG : 30.6.1974

AP : 30.3.1975

Entre le : 7.1.1975 au terme de 6 mois + 1 semaine

pour contrations utérines irrégulières sans modification du col.

Prescription : Salbutamol perfusion I.V. pendant 48 heures puis selon le protocol habituel.

Sort le : 18.1.1975

Accouche le : 24.3.1975 à terme

Enfant : vivant Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3300 grammes.

OBSERVATION N° 6

Madame STE...

II Pare III Geste

Antécédents : une F.C.P. en 1972

Un enfant vivant né à 8 mois (1973)

DRN : 20.7.1974

Cycles : réguliers 30 jours

DG : 4.8.1974

AP : 4.5.1975

Entre le : 20.1.1975 au terme de 6 mois pour douleurs abdominales (CU ?)

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 48 heures puis selon le protocole habituel.

Sort le : 29.1.1975

Accouche le : 30.4.1975 (à terme)

Enfant : vivant Apgar : 9 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3580 grammes.

OBSERVATION N° 7

Madame BOU...

I Pare I Geste

Antécédents : 0

DRN : 6.7.1974

Cycles : réguliers de 28 jours

DG : 20.7.1974

AP : 20.4.1975

Entre le : 24.2.1975 au terme de 7 mois pour métrorragies évoquants un placenta praevia (confirmé par la localisation).

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 72 heures puis selon le protocole habituel.

Sort le : 21.3.1975

Accouche le : césarienne le 11.4.1975 (8 mois 2/3)

Enfant : vivant Apgar : 9 à 1 mn
10 à 5 mn.
Poids : 3440 grammes.

OBSERVATION N° 8

Madame PIL...

I Pare II Geste

Antécédents : Une mole hydatiforme en 1972

DRN : 24.6.1974

Cycles : réguliers 30 jours

DG : 8.7.1974

AP : 8.4.1975

Entre le : 21.2.1975 terme de 7 mois et $\frac{1}{2}$ pour contractions utérines + col perméable sur toute la longueur.

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 72 heures puis selon le protocole habituel.

Sort le : 1.3.1975

Accouche le: 2.4.1975 à terme

Enfant : vivant Apgar : 8 à 1 mn
10 à 5 mn.
Poids : 3400 grammes.

OBSERVATION N° 9

Madame RA...

I Pare I Geste

Antécédents : 0

DRN : 14.7.1974

Cycles : irréguliers de 25 à 45 jours

DG : 4.8.1974

AP : 4.5.1975

Entre le : 9.4.1975 pour contractions utérines irrégulières + prise de poids excessive.

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 48 heures puis selon le protocole habituel.

Sort le : 20.4.1975

Accouche le : 18.5.1975 à terme.

Enfant : vivant Apgar : 7 à 1 mn.
9 à 5 mn.

Poids : 3800 grammes.

OBSERVATION N° 10

Madame SIE...

I Pare III Geste

Antécédents : Une F.C.P. en 1970 à 2 mois curetée

Une F.C.S. en 1973 à 2 mois $\frac{1}{2}$

DRN : 20.9.1974

Cycles : réguliers 28 jours

DG : 4.10.1974

AP : 4.7.1975

Entre le : 31.5.1975 terme de 8 mois pour contractions utérines assez régulières (toutes les 10 mn.) Col largement perméable.

Prescription : SALBUTAMOL perfusion I.V. pendant 72 heures selon le protocol habituel.

Sort le : 10.6.1975

Accouche le: 1.7.1975 à terme

Enfant : vivant Apgar : 8 à 1 mn.
10 à 5 mn.

Poids : 3630 grammes.

Tableau comparatif
des résultats obtenus avec chaque produit

	DUPHADILAN			PRAXILENE			SALBUTAMOL		
	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.1	Gr.2	Gr.3	Gr.1	Gr.2	Gr.3
Menace CONFIRMEE		2	1	1	1		1	1	
		2/10	1/10	1/10	1/10		1/10	1/10	
Menace DIFFEREE			1	1	1	1	1	1	
			1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	1/10	
Menace ECARTEE	2	1	3	2	2	1	2	2	2
	2/10	1/10	3/10	2/10	2/10	1/10	2/10	2/10	2/10

Menace CONFIRMEE : malgré la thérapeutique, l'accouchement se fait dans les 5 jours qui suivent l'hospitalisation.

Menace DIFFEREE : accouchement après une à deux semaines de sursis.

Menace ECARTEE : accouchement après la trente septième semaine.

Menace d'A.P. et entrée dans le service

entre 5 mois $\frac{1}{2}$ et 6 mois $\frac{1}{2}$: groupe 1

entre 6 mois $\frac{1}{2}$ et 7 mois $\frac{1}{2}$: groupe 2

entre 7 mois $\frac{1}{2}$ et 8 mois $\frac{1}{2}$: groupe 3

VI - CONCLUSIONS

La prophylaxie de l'accouchement prématuré est davantage qu'une technique thérapeutique, une véritable philosophie qui entraîne tout au long de la grossesse une attitude de vigilance systématique complétée par certaines thérapeutiques.

Notre étude ne s'est intéressée qu'au dernier épisode de cette attitude, c'est-à-dire à la menace d'accouchement prématuré, au moment où, les contractions étant apparues, il convient d'agir sur l'utérus pour les interrompre. Le but à atteindre étant de prolonger la grossesse jusqu'à un terme tel que l'enfant soit non seulement viable mais qu'il soit suffisamment mature.

Certaines études sont parvenues à inventorier les causes et les facteurs déclenchants ou favorisant l'A.P.; ces facteurs ont été réunis sous forme de score (le C.R.A.P.) lequel permet une certaine quantification du risque. Il est évident que cela nécessite une parfaite organisation et une discipline particulière pour la future mère, laquelle doit se soumettre à beaucoup plus des quatre visites pré-natales prescrites par la loi. En outre, la mère doit strictement appliquer les prescriptions visant à traiter une étiologie et les consignes d'hygiène indispensables aux femmes enceintes.

Lorsqu'une menace d'accouchement prématuré se précise, la thérapeutique dont nous disposons permet souvent de stopper le travail. En effet, les bêta-sympathomimétiques exercent des propriétés utéro-relaxantes :

- soit par stimulation des bêta-récepteurs
- soit par stimulation bêta + inhibition alpha.

Au terme de notre expérience, le SALBUTAMOL nous a paru légèrement plus efficace et surtout mieux toléré. Il est exact que notre série est assez faible et que le hasard de la répartition des causes du déclenchement d'une menace d'accouchement prématuré a pu jouer comme par exemple le pourcentage de succès concer-

nant les grossesses de plus de huit mois. Ces pourcentages en effet ne sont pas retrouvés dans certaines séries.

Certains auteurs ont incriminé le risque d'une éventuelle poursuite de la grossesse au-delà du terme théorique. En ce qui nous concerne, eu égard à notre expérience des drogues bêta-mimétiques, il ne semble pas que de telles substances aient pu entraîner la prolongation de la grossesse au-delà du terme théorique et en tout état de cause, si l'une de ces grossesses a pu se prolonger, il ne semble pas que l'on puisse accuser cette thérapeutique. Il est certain que cette classe de médicaments représente un apport et un progrès considérable dans la prophylaxie de la menace d'accouchement prématuré permettant ainsi, non seulement, de prolonger la grossesse et donc d'atteindre la période de maturité du foetus mais aussi d'améliorer de manière considérable, la morbidité et surtout la mortalité péri-natale.

Il est évident que la recherche de l'étiologie doit être la première préoccupation, en particulier la mise en évidence d'une banale infection urinaire (même asymptomatique). Nous préconisons de faire pratiquer un examen cytobactériologique SYSTEMATIQUE, et nous instituons un traitement par NIBIOL FORTE à raison de 6 comprimés par jour en attendant les résultats.

Il convient de distinguer trois types d'A.P. selon la classification de MAGNIN et SERMENT :

- les prématurités provoquées par une cause locale
- les prématurités résultant d'une maladie maternelle
- les prématurités idiopathiques.

Ces dernières sont très nombreuses et c'est à elles que s'adressent surtout la thérapeutique que nous avons adoptée.

Ces différents produits représentent un incontestable progrès dans la lutte contre la prématurité à la condition de respecter les protocoles qui sont actuellement bien codifiés et de savoir qu'en fin de grossesse, au-delà de la 37e semaine, il vaut mieux s'abstenir de leur prescription.

En outre, il nous est apparu clairement qu'il était nécessaire d'administrer le plus vite possible la plus grande quantité de principe actif avec comme corollaire, la nécessité d'une surveillance cardio-vasculaire scrupuleuse.

Dans notre courte série et en fonction de l'étiologie retrouvée et du résultat de son traitement, nous avons obtenu les résultats suivants :

	DUVADILAN	PRAXILENE	SALBUTAMOL
Menace confirmée	3/10	2/10	2/10
Menace différée	1/10	3/10	2/10
Menace écartée	6/10	5/10	6/10

Ces résultats permettent de dégager quelques notions essentielles quant à l'utilisation de ces produits :

1° - Nécessité de déceler une étiologie et d'instituer un traitement correspondant, ou de prendre les mesures qui s'imposent en fonction de cette étiologie.

2° - Nécessité de faire passer le maximum de principe actif dans le minimum de temps, à la condition qu'une surveillance efficace soit instituée surtout au début de la perfusion.

3° - Changer de drogue le cas échéant car il existe des effets secondaires et des phénomènes d'intolérance.

4° - L'administration de ces produits doit être couplée avec une surveillance de la mère et du foetus (pouls, T.A., BdC - R.C.F. - Oestriol, etc...).
Grâce à ces précautions il sera souvent possible d'écarter la menace d'accouchement prématuré et d'atteindre la période de maturité foetale qui se situe vers la 37e semaine de gestation au-delà de laquelle il est sans doute préférable de laisser évoluer le travail.

BIBLIOGRAPHIE

BAUMGARTEN K.

Symposium on utero-inhibitory drugs and their effects on the mother, the fetus and the new-born.
Punta del Este Uruguay, 1970.

BIENIARZ J.,BURD I., SCOMMEGMA A.

Multitarget approach to prevention of prematurity.
Obst. Gynec. 1971, 37, p. 632-633.
Am. Journ. Obst. Gynec., 1971, 111, p. 874-875.

BIENIARZ J., MOTEW M., SCOMMEGMA A.

Uterine and cardiovascular effects of Ritodrine in premature labor.
Obst. Gynec. juill. 1972, 40, p. 65-73.

BODEN W., GRABBEN H.V.D.

Wehenhemmung mit einer neuen beta-adrenergischen Substanz.
Med. Welt., 1970, 21.30, p. 1342.

BOUCHERON-GUILLAUME M.F.

L'acétate de chlormadinone dans le traitement des risques d'accouchement prématuré.
Thèse de Paris 1970, 56 pp.

BRUNIQUEL G.

Pharmacodynamie du travail prématuré : revue d'ensemble et essai de contribution personnelle.
Revue Franç. Gynécol. 1968, 63, p. 269-274.

CHEYNIER J.M.

L'accouchement prématuré. Données étiologiques et possibilités préventives.
Hôpital (Paris) 1961, 11, p. 9-15, IIIe Congrès de Médecine Périnatale, Lausanne, Avril 1972, p. 356-357.

CHEYNIER J.M., BOUTIN P.

Possibilités actuelles de prévention de la prématurité.
Revue Franç. Gynécol. 1973, 68, p. 309-316.

DELECOUR M.

L'accouchement prématuré spontané.
E.M.C. Obstétrique; Oct. 1969, 5076 A-10, p. 1-12.
Le traitement actuel de la menace d'accouchement prématuré.
Lille Méd. 1973, 18, p. 1015-1019.

DROBINSKI-FIHMAN N.

L'Isoxuprine. Utilisation et résultats thérapeutiques.
Etude sur 100 cas de menaces d'accouchement prématuré.
Thèse de Paris 1971, 66 pp.

DUBOIS J.

Le praticien ... et la prévention de la prématurité.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 20 mars 1973, 49, p. 1023-1026.

ERNY R., GAUJOUX J., BOUHABEN M.C., SERMENT H.

La Ritodrine dans les risques d'accouchements prématurés.
Journ. Gyn. Obst. Biol. Reprod. Sept. 1972, 1, suppl.2, p. 424-425.

FARJIER P., SERVAJEAN F., COSENTINO J.L., CURTILLET H.

Traitement des menaces d'avortement et d'accouchement prématuré par une association progestérone-tocophérol instantanée retard.
Cahiers Méd. Lyonnais, 5 juin 1970, 46, p. 1961-1967.

FELMAN D., THEOLEYRE J., JACQUOT

Etude du Duvadilan dans le traitement des menaces d'accouchements prématurés.
Cahiers Méd. Lyonnais, 10 déc. 1967, 43, p. 2773-2776.

GALLIER J., MERGER Ch., LISKA G., SOUTOUL J.H.

Les limites dans les traitements prolongés par les utéro-relaxants des menaces d'accouchements prématurés. A propos d'une série d'observations.
Journ. Gynec. Obst. Biol. Reprod. Sept. 1972, 1, suppl. 2, p. 430-433.

GILLOT F.

Etiologie et prophylaxie de la prématurité.
Revue du Praticien, 11 fév. 1967, 17, p. 555-562.

GROFF G.

Un successful use of ethanol in the prevention of premature labor.
Am. Journ. Obst. Gyn. 15 juil. 1971, 110, p. 878-889.

HAWKINSON J.A., SCHULAM H.

Prematurity associated with cervicitis and vaginitis during pregnancy.
Am. Journ. Obst. Gyn., 1966, 94, p. 898-902.

JUNG H., SCHWENZEL W.

Untersuchungen zur Genese der Fruhgeburt durch Rheobase Messungen.
Deutsch. Kongress fur perinatale Medizin Berlin 1972.

Von KOEPCKE E., SEIDENSCHNUR G.

Indikationen und Ergebnisse der Uterustokolyse.
Zentralbl. Gynäkol. Fév. 1974, 96, p. 193-203.

LEPAGE F., SUREAU C., GUILLAUME M.F.

La prévention de l'accouchement prématuré par l'acétate de chlormadinone.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Fr. 1970, 22, p. 404-406.

LUBCHENCO L.O., HANSMAN C., DRESSKER M., BOYD E.

Intra-utérine growth estimated from liveborn birth weight date at 24-42 weeks of gestation.
Pediatrics 1963, 32, p. 793-800.

MAYER M.

La prophylaxie de l'accouchement prématuré.
Semaine des Hôpitaux de Paris, 2 juin 1953, 29, p. 1783-1789.

MERGER R.

Traitement de la menace d'accouchement prématuré par les substances bêta-mimétiques.
Bull. Acad. Méd. 1971, 135, p. 343-349.

MEZIOU M.L.

L'accouchement prématuré. Données étiologiques et possibilités préventives.
Thèse de Nancy 1971.

MULLER P., DELLENBACH P., SZWARCBERG R.

L'action du Diazepam dans les menaces d'accouchement prématuré.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Fr. 1965, 17, p. 465-467.

OPPENHEIM T.

Analyse d'une enquête prospective sur la prévention de la prématurité à l'aide du C.R.A.P. (coefficient du risque d'accouchement prématuré).
Thèse de Paris 1974, 61 pp.

PAPIERNIK-BERKHAUER E.

Coefficient de risque d'accouchement prématuré (CRAP).
Presse Méd. 26 avril 1969, 77, p. 793-794.
Prophylaxie de l'accouchement prématuré.
Cahiers Méd. Lyonnais, 19 fév. 1971, 47, p. 595-603.
De l'évaluation du risque à la prévention de la prématurité.
Concours Méd., 12 févr. 1972, 94, p. 1102-1108.
Le médecin praticien et la menace d'accouchement prématuré.
Concours Méd. 20 Oct. 1973, 95, p. 6077-6085.

PAPIERNIK E.

La prévention de la prématurité.
Gyn. Obst. Mars-Avril 1970, 69, p. 153-160.
Prophylaxie de l'accouchement prématuré.
Journ. de perfectionnement 1970, p. 595-603
Département Gynécologique Obstétrique.

PIGEAUD H., BURTHIAULT R., BETHOUX R.

Fonctionnement d'une consultation hospitalière spécialisée.
"Prophylaxie des avortements et des accouchements prématurés à répétition". Résultats obtenus.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 1957, 9, p. 631.

RASCLE J.

Utilisation de la perfusion veineuse d'isoxsuprine (Duvidalan) dans la menace d'accouchement prématuré.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. Sept. Oct. 1968, 20, p. 337.

RENAUD R., GANDAR R., VETTER B., CHESNET Y., RENAUD L.

Traitement de la menace d'accouchement prématuré par l'Isoxsuprine.
Gynécol. Obst. Nov-Déc. 1967, 66, p. 627-640.

RENAUD R., IRRMANN M., GANDAR R., FLYNN M.J.

The use of Ritodrine in the treatment of premature labour.
Journ. Obst. Gyn. Brit. Commonwealth, mars 1974, 81, p. 182-186.

SALING E.

Prämaturitäts-Dysmaturitäts : Präventions-Programm (PDP-Programm).
Ztschr. Geburtsh. Perinatol. Fév. 1972, 176, p. 70-81.

SCHUH F.

Wehenhemmung durch Stimulierung adrenergischer Beta-Rezeptoren.
Geburtsh. Fraunerheilk. 1970, 30, p. 143.

SERMENT H., SUDAN J.P., MAGNIN G., BOURGADE C.

Traitement des menaces d'accouchement prématuré par le chlorhydrate d'isoxsuprine.
Gyn. Obst. Mai Juil. 1971, 70, p. 353-360.

UNBEHAUN V., CONRADT A., MAISWINKEL E.

Aspekte der Therapie drohender Fruhgeburten.
Med. Welt. 1972, 23, p. 1920.
Ztschr. Geburtsh. Perinat. Avril 1974, 178, p. 118-127.

VELLAY P.

Prématurité et psychoprophylaxie.
Journ. Gynecol. Obst. Biol. Reprod. Sept. 1972, 1, suppl. 2, p. 433-435.

TABLE DES MATIERES

Pages

I - Introduction 1

II - Etude étiologique 4

III - Pronostic 10

IV - Prévention de l'accouchement prématuré 14

V - Traitement de la menace d'accouchement prématuré 16

VI - Conclusions 58

Bibliographie.

Vu, le Président de Thèse

Pr. LEPAGE

Vu, le Doyen de la Faculté

Pr. J. DEBRAY

Vu et Permis d'imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET